

**Wirkung, Sekretionskinetik,
Halbwertszeit und nervale Beeinflussung
von Secretin beim Schwein**

83

Rudolf Gumpinger

1975

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität
München

Direktor: Prof.Dr.E. Buchborn

Wirkung, Sekretionskinetik,
Halbwertszeit und nervale Beeinflussung
von Secretin beim Schwein

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Rudolf Gumpinger

aus Erding

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M.M. Forell
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 29.4.1975



- ## Meinen lieben Eltern

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG	1
1. Biochemie von Secretin	1
2. Gewinnung, Standardisierung und Radioimmunoassay von Secretin	2
3. Bildungsort und Freisetzung	4
4. Physiologische Wirkungen von Secretin auf	6
a) exokrines Pankreas	6
b) endokrines Pankreas	9
c) Leber und Gallenwege	10
d) cardiovaskuläres System	12
e) Dünndarm	12
f) Magen	12
5. Abbau und Verteilung von Secretin	13
B. METHODIK	14
C. ERGEBNISSE	16
1. Hormonale Stimulierung des exokrinen Pankreas	16
2. Hormonale Stimulierung der Cholerese	20
3. Einfluß von Cholinergika und Anticholinergika auf die Pankreassekretion	26
4. Einfluß von Cholinergika und Anticholinergika auf die Cholerese	29
5. Bestimmung der Halbwertszeit von Secretin	31
D. DISKUSSION	36
E. ZUSAMMENFASSUNG	42
F. LITERATURVERZEICHNIS	44
G. LEBENS LAUF	57

Einführung

Der Intestinaltrakt stellt ein wichtiges endokrines Organ zur Steuerung der Verdauung dar. Bisher sind mindestens sieben Hormone des Gastrointestinaltraktes bekannt. Es handelt sich um Secretin, Cholecystokinin/Pankreozym (CCK/PZ), Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP), Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) und Motilin (?). Weitere Hormone werden sicher noch hinzukommen.

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung von Secretin auf die Pankreassekretion und insbesondere auf die Cholerese beim Schwein untersucht. Die indirekte biologische Halbwertszeit, die bisher nur am Parameter der Pankreassekretion berechnet wurde, ist im folgenden auch am Parameter der Cholerese ermittelt worden. In einer Übersicht soll zunächst das Hormon Secretin beschrieben werden.

Biochemie von Secretin

Secretin ist ein lineares Peptid, bestehend aus 27 Aminosäuren. Die Sequenz ist bekannt (Abb. 1) (75). Das Molekulargewicht beträgt 3056. Nach optischen Untersuchungen mittels Rotationsdispersion und Cirkulardichroismus von Bodanszky et al. (9) scheint Secretin in einer definierten Konformation, in der eine Helixstruktur zwischen den Aminosäuren in Position 5 und in Position 13 enthalten ist, vorzuliegen. Secretin wurde 1966 erstmals synthetisch hergestellt (10). In einer neueren Arbeit berichteten Wunsch et al. (111) über einen anderen Weg der Synthese von Secretin. Secretin ist in Wasser gut löslich und hat, bedingt durch 4 Arginin, 1 Histidin und 2 Carboxylgruppen an Glutamin, einen stark basischen Charakter (52).

Secretin ist instabil, kann aber nach Zugabe von Cysteinhydrochlorid verschlossen bei -20°C ohne Aktivitätsverlust aufbewahrt werden (33).

Zwischen Secretin und Glucagon insbesondere, aber auch zwischen Secretin, GIP und VIP bestehen hinsichtlich der Aminosäuresequenz große Ähnlichkeiten (Abb. 1).

SECRETIN: HIS.SER.ASP.GLY.THY.PHE.THR.SER.GLU.LEU.SER.
ARG.LEU.ARG.ASP.SER.ALA.ARG.LEU.GLN.ARG.LEU.
LEU.GLN.GLY.LEU.VAL.NH₂.

GLUCAGON: HIS.SER.GLN.GLY.THR.PHE.THR.SER.ASP.TYR.SER.
LYS.TYR.LEU.ASP.SER.ARG.ARG.ALA.GLN.ASP.PHE.
VAL.GLN.TYR.LEU.MET.ASN.THR.

Abb. 1: Aminosäuresequenz von Secretin und Glucagon.
Die übereinstimmenden Aminosäuren sind unterstrichen (10).

Gewinnung und Standardisierung von Secretin

Secretin wird aus der Dünndarmmucosa vom Schwein extrahiert. Die Reindarstellung des Hormons ist Jorpes und Mutt erstmals 1961 gelungen. Sie haben inzwischen einen Reinheitsgrad von 5000 klinischen Einheiten pro mg erreicht (52). Das von Wunsch synthetisierte Secretin erreichte gleiche Aktivitäten (67,96). Die unreinen Secretinformen, die anfangs vorlagen, erschwerten die Herstellung eines Standardpräparates. Der höhere Reinheitsgrad der Präparationen führte schließlich zu einem guten Standardpräparat. Das Ausmaß der Aktivität von Secretin wird indirekt an der Reaktion der Pankreassekretion oder eines anderen Parameters wie

Gallensekretion, Magenmotorik oder Insulinfreisetzung ermittelt (42,96).

Daraus leiten sich folgende Einheitsangaben ab: (14)

1 klin.E.(GIH) =
16 Crick Harper Raper Einheiten =
250 μ g (Radioimmunoassay Boden) (11)

Damit ist die klin.E., die am gebräuchlichsten ist, gegenüber den verwendeten Secretinformen, auch im Hinblick auf den Radioimmunoassay hinreichend definiert.

Trotz der Reindarstellung von Secretin seit 1961 war und ist die direkte Bestimmung des Hormons mit Hilfe des Radioimmunoassay sehr problematisch, da in der Aminosäuresequenz der Baustein Tyrosin, der zur Markierung mit I^{125} notwendig wäre, fehlt. Auf zwei Wegen wurde dieses Problem vorläufig gelöst:

1. Durch Einbau von Tyrosin bei der Synthese von Secretin (5)
2. Durch Iodination des N-terminalen Histidins im natürlichen Secretin (41).

Inwieweit durch diese Veränderungen des Hormons eine pharmakologische Strukturwandlung eintritt, ist nicht bekannt. Fest steht, daß große Schwankungen in den Angaben über den Nüchternplasmaspiegel von Secretin vorliegen.

Beim Menschen wurden folgende Nüchternplasmaspiegel gefunden:

227 $\pm$ 28 pg/ml Bloom (6)
468 $\pm$ 150 pg/ml Boden et al. (11)
624 $\pm$ 66 pg/ml Kolts et al. (56)

Kreuzreaktionen mit anderen intestinalen Hormonen traten nicht auf (1,56).

Bildung und Freisetzung von Secretin

Secretin wird vor allem im Duodenum aber auch im Jejunum gebildet. Auch die Mucosa des Pylorus weist eine geringe Secretinaktivität auf (21). Der höchste Secretingehalt wird in den ersten 10 cm der Duodenalschleimhaut gefunden (28,80).

Welche Zellen der verschiedenartigen histologisch nachgewiesenen Zelltypen für die Bildung des Hormons verantwortlich sind, ist nicht sicher bekannt (4,107). Wahrscheinlich sind es die S-Zellen (so genannt wegen der in ihnen enthaltenen "smaller granules" (17,21).

Die Secretinfreisetzung kann in vivo durch sehr unterschiedliche Substanzen ausgelöst werden. Die Abb. 2 gibt eine Übersicht über die Effektivität der verschiedenen Stoffe, die die Secretinfreisetzung stimulieren. Veränderungen des pH-Wertes durch intraduodenale Verabreichung von Säuren und Basen, Osmolaritätsveränderungen durch osmotisch wirksame Substanzen wie Salz, Zucker und Wasser, aber auch chemisch sehr unterschiedliche Stoffe wie Öl, Stärke, Peptone und Alkohol bewirken eine Stimulierung der Pankreassekretion. Inwieweit dieser Effekt mittelbar über eine Secretinfreisetzung hervorgerufen wird oder unter zusätzlicher cholinergischer Kontrolle steht, muß offen bleiben (38,81,92,108).

In Analogie zur Gastrinfreisetzung, die auch über einen cholinergen Mechanismus gesteuert wird, nehmen Grossmann et al. (35) auch für Secretin einen nervalen Freisetzungsmechanismus an. Auch Gallensalze, insbesondere Natriumdesoxycholat und Natriumglycocholat stimulieren beim Menschen die Secretinfreisetzung. Beim Schwein ist diese Wirkung sehr gering, beim Hund fehlt sie völlig (26,62).

In physiologischen Konzentrationen, wie sie normalerweise im Duodenum vorliegen, stellen die Gallensalze nicht den wesentlichen Faktor der Secretinfreisetzung dar (44).

Am wirksamsten scheinen die H^+ -Ionen zu sein, über deren Wirkung auf die Darmmucosazelle Jorpes (52) folgende Vorstellung entwickelt hat:

Das stark basische Secretinmolekül ist an eine ionisierte Carboxylgruppe des intrazellulären Proteins gebunden und wird aus dieser Bindung durch eingedrungene H^+ -Ionen freigesetzt. Als starke Base kann Secretin dann leicht durch die Zellmembran in die Blutbahn diffundieren. Extrazellulär verbindet es sich wieder mit der ionisierten Carboxylgruppe eines Proteins und wird so zum Wirkungsort transportiert. Auf welche Weise die anderen Substanzen eine Secretinfreisetzung bewirken, ist bisher nicht beschrieben.

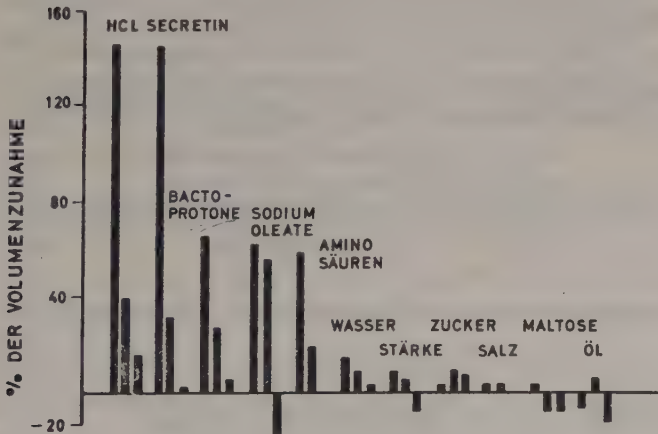


Abb. 1: Effekt von verschiedenen Substanzen nach intraduodenaler Gabe in bezug auf die Secretinfreisetzung (108).

Wirkungen von Secretin

Die Abb. 3 gibt eine Übersicht über die Wirkungen von Secretin beim Menschen.

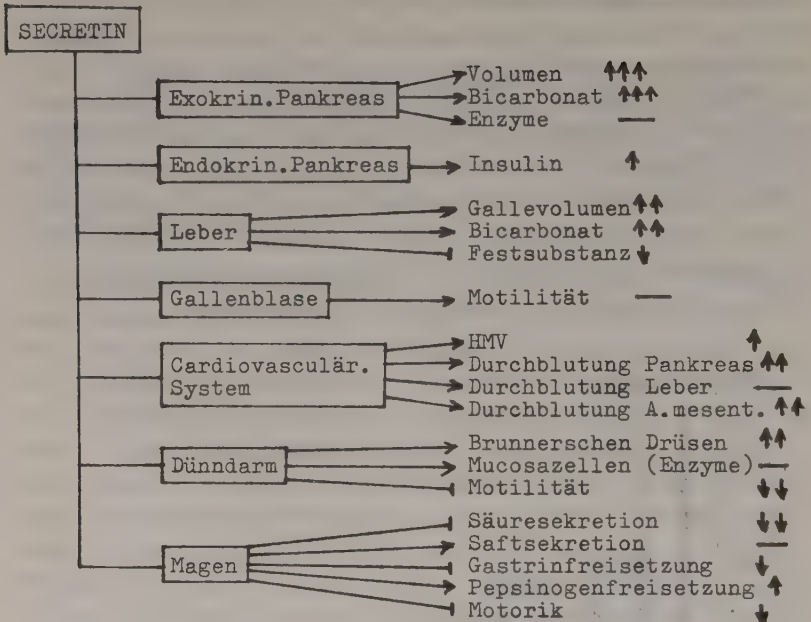


Abb. 3: Zusammenfassung der Wirkungen von Secretin

Wirkung von Secretin auf das exokrine Pankreas

Secretin wirkt am exokrinen Pankreas ausschließlich auf die Schaltstück- und Isthmusepithelien sowie die zentroacinarären Zellen, die Wasser und Elektrolyte sezernieren (78,83). Eine Sekretionsstimulierende Wirkung auf die Acinuszellen

besteht wahrscheinlich nicht, da es nach Secretinreizen zu keiner Erhöhung der Enzyme im Pankreassekret kommt (95). Außerdem stimuliert Secretin nicht die Proteinsynthese, fördert nicht den intrazellulären Transport von Enzymen und führt zu keiner Ausschüttung von Zymogengranulas in das Lumen der Acini (43,45,46).

Der Wirkungsmechanismus von Secretin ist noch nicht endgültig geklärt. Für das Pankreas werden folgende Mechanismen diskutiert:

- a) Secretin wirkt auf das Energiesystem der sekretorischen Zelle ein. Durch Aktivierung der Adenyl-Cyclase wird die Bildung von energiereichem Adenosin 3, 5 β -Monophosphat (c-AMP) aus Adenosintriphosphat (ATP) stimuliert (18,19). Dadurch wird in der exokrinen Pankreaszelle ein aktiver Transportmechanismus ermöglicht.

Janowitz et al. (47) nehmen einen aktiven Transport von Bicarbonat an, dem Wasser und Kationen passiv nachfolgen. Ridderstapp et al. (87) dagegen schließen auf einen aktiven Na^+ -Transportmechanismus und einer anschließenden passiven Diffusion von Bicarbonat und Wasser.

- b) Secretin hat eine ausgeprägt vasodilatatorische Wirkung, die besonders an den Ästen der A. mesenterica zu beobachten ist, und vermag so über eine Steigerung der Durchblutungsgröße die Pankreassekretion zu stimulieren (2,90).

Die Aktivität des exokrinen Pankreas bezüglich der Volumen- und Bicarbonatsekretion ist der Höhe des Secretinblutspiegels direkt proportional. Es besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen exogen zugeführter Secretindosis und Pankreassekretionsvolumen (60,75).

Genauere Untersuchungen der Sekretionskinetik des Pankreas

wurden von Lehnert et al. (66) vorgenommen. Beim Hund wurde folgender Sekretionsverlauf beschrieben:

Nach Secretineinzelreizen steigt die Sekretionsrate nach einer Latenzzeit von 30-40 sek steil an und erreicht nach 1-2 min ihr Maximum, dessen Dauer und Höhe von der Secretindosis abhängig ist. Nach Durchlaufen eines Wendepunktes fällt die Kurve exponentiell ab. Dieser exponentielle Abfall bleibt auch nach Erhöhung der Secretindosis bestehen.

Die Secretinwirkung am exokrinen Pankreas wird folgendermaßen beeinflusst:

Vagusreize oder Zufuhr von Parasympathikomimetika verändern die Secretinwirkung spezie-spezifisch (8,40,104). Beim Schwein aber auch beim Menschen kommt es zu einer deutlichen Verstärkung der Secretinwirkung hinsichtlich der Pankreasvolumen- und Bicarbonatsekretion, die beim Hund nicht in diesem Ausmaß beobachtet wurde (40).

Die intravenöse Gabe von Sympathikomimetika hemmt sowohl Saft- als auch Bicarbonatsekretion. Dieser Effekt wird durch Vasokonstriktion hervorgerufen (104).

Gallensalze i.v. und intraduodenal verstärken einen bestehenden Secretinreiz sehr deutlich (27). Der zugrunde liegende Wirkungsmechanismus ist unbekannt.

Durch Narkotika wie Urethan und Phenobarital wird die Basalsekretion des Pankreas fast vollständig unterdrückt. Die secretinstimulierte Wirkung wird um ca. 20 % gehemmt (2,3).

Auch eine Temperatursenkung vermag die Pankreassekretion signifikant zu hemmen. Durch Hypothermie wird der O_2 -Verbrauch herabgesetzt, was reaktiv über eine Durchblutungsverminderung

und Zellstoffwechselhemmung zu einer Sekretionshemmung führt (77,106).

Vagotomie und Verabreichung von Atropin oder Ganglienblockern führen wiederum zu einer spezieabhängig unterschiedlichen Beeinflussung der Secretinwirkung (72,73).

Beim Menschen wird meist eine Hemmung der Secretinwirkung durch anticholinergische Substanzen hervorgerufen (44).

Wirkung von Secretin auf das endokrine Pankreas

Secretin hat eine β -cytotrope Wirkung auf die Inselzellen des Pankreas. Nach intravenöser Gabe von Secretin kommt es zu einer dosisabhängigen Erhöhung des Plasmainsulinspiegels, der aber keine Senkung des Blutzuckerspiegels bewirkt (12, 55,71). Während bei oraler Glucosegabe eine biphasische Erhöhung des Plasmainsulinspiegels zu beobachten ist, verläuft die secretinstimulierte Insulinfreisetzung nur uniphasisch (69).

Natürliches Secretin (GIH) und synthetisches Secretin zeigen die gleiche β -cytotrope Wirkung (96).

Der Mechanismus der Insulinfreisetzung wird wie folgt erklärt:

Durch Stimulierung des Adenylcyclasesystems der β -Zellmembranen wird die Freisetzung von Proinsulin aus den Zymogengranulas hervorgerufen. Nach Entleerung der Proinsulinspeicher wird dann nicht wie bei oraler Glucosegabe die weitere Insulinbildung stimuliert (85). Da insgesamt nur geringe Mengen an Insulin freigesetzt werden, kann daher auch keine Blutzuckersenkung eintreten (54).

Wirkung von Secretin auf die Leber- und Gallenwege

Secretin stimuliert die Cholerese speziesabhängig unterschiedlich. Bei Mensch, Schwein, Hund, Schaf, nicht aber bei Kaninchen und Ratten konnte eine Zunahme an Gallevolumen und Bicarbonatvolumen nach Stimulierung mit Secretin beobachtet werden (23,42,100). Beim Schaf ist der hydrocholeretische Effekt sogar wirkungsvoller als der der Pankreassekretion (53).

Die Gesamtmenge an Festsubstanzen wie Gallensalze, Proteine und alkalische Phosphatase erfährt nach Secretinreiz keine Veränderung; d.h. bei Zunahme des Gallevolumens nehmen Bilirubin, Ges.Eiw. und alkalische Phosphatase Konzentration ab (58). Der hydrocholeretische Effekt bei Mensch und Schwein ist secretindosisabhängig (49,51).

Der Wirkungsmechanismus von Secretin in der Leber ist bisher nicht geklärt. Wahrscheinlich wirkt Secretin nur auf die Zellen der Gallenduktuli, die Wasser und Bicarbonat sezernieren (53).

Gegenüber dem Wirkungsmechanismus im Pankreas ergeben sich wesentliche Unterschiede:

- a) Eine Vasodilatation der Lebergefäße ist bisher nicht nachgewiesen worden (99).
- b) Eine Erhöhung des O_2 -Aufnahmevermögens des Lebergewebes ist nach Inkubation mit Secretin nicht gefunden worden (29).
- c) Eine Stimulierung des Adenylcyclasesystems in der Leber war nicht nachweisbar (88).

Dennoch ist ein aktiver Transportmechanismus, der durch Secretin stimuliert wird, anzunehmen (109,110). Der Trans-

port von Bicarbonat, Wasser und Elektrolyten scheint aber in der Leber grundsätzlich anders vor sich zu gehen als im Pankreas. Cl^- und HCO_3^- steigen beide nach Secretinreiz an und verhalten sich nicht umgekehrt proportional wie im Pankreassekret (50,79).

Vagusreize bzw. Cholinergika stimulieren die Cholerese beträchtlich (23). Dieser Effekt wird vor allem auf eine vermehrte Leberdurchblutung zurückgeführt (94).

Daneben wird aber auch eine direkte Erregung von Nervenfasern, die die sekretorischen Zellen stimulieren, angenommen (20).

Mit Cholinergika kann man die secretinstimulierte Hydrocholerese beträchtlich steigern (76).

Den stärksten Reiz der Cholerese stellen Gallensalze dar, die nicht zur Micellenbildung (Polyionische Aggregate) neigen (93). Ihre Konjugate werden im Ileum rückresorbiert und gelangen über die V. portae zur Leber zurück (sog. enterohepatischer Kreislauf). Gallensalze i.v. verstärken die Secretinwirkung beträchtlich (37). Intraduodenal appliziert, zeigen sie nur eine geringe Verstärkung der Secretinwirkung (109,110).

Splanchnikusreizung führt zu einer deutlichen Hemmung der basalen und secretinstimulierten Hydrocholerese (23). Mit Sympatikomimetika ist dieser Effekt nicht in allen Fällen zu erzielen (110). Nur eine Erregung der α -Rezeptoren ruft eine Vasokonstriktion hervor und vermag so die Leberdurchblutung und somit auch die Gallesekretion zu hemmen. Der β -Rezeptoren-Effekt bedingt dagegen durch eine Blutdruck-erhöhung eine Mehrdurchblutung des Organs (74).

Wirkung von Secretin auf die Gallenblase

Secretin bewirkt keine Kontraktion der Gallenblase. Früher beschriebene Stimulierung der Motilität sind auf unreine Secretinpräparationen zurückzuführen (97).

Wirkung von Secretin auf das cardiovaskuläre System

Durch Secretinreize wird das Herzminutenvolumen erhöht, die Durchblutung des Pankreas und der A.mesenterica sup. vermehrt (89,90). Tibblin (105) vermutet, daß auch für die hämodynamischen Effekte des Hormons das Adenylcyclasesystem von Bedeutung ist.

Wirkung von Secretin auf den Dünndarm

Im Duodenum bewirkt Secretin eine dosisabhängige Stimulierung des Bicarbonat- und Sekretflusses der Brunnerschen Drüsen (70,71,98).

Die Dünndarmmotorik wird durch Secretin gehemmt (102). Dabei wird der intraluminale Druck vermindert, und die Frequenz der peristaltischen Wellen herabgesetzt (82).

Wirkung von Secretin auf den Magen

Im Magen bewirkt Secretin dosisabhängig eine Hemmung der Säurebildung der gastrin- und pentagastrinstimulierten Magensaftsekretion. Die Volumensekretion wird dabei nicht beeinflusst (48,59). Als Wirkungsmechanismus wird ein direkter Hemmeffekt auf die säurebildende Parietalzelle und eine zusätzliche Hemmung der Gastrinfreisetzung diskutiert (4).

Neben Secretin ist vor allem GIP der wesentliche Faktor für die Hemmung der Magensekretion, der neben der gastrinstimulierten auch die histaminstimulierte Magensekretion zu hemmen vermag (16).

Secretin stimuliert die Pepsinogenfreisetzung in der Magenschleimhaut. Sowohl endogen als auch exogen bewirkt Secretin ein Ansteigen der Pepsinkonzentration im Magensaft (14).

Secretin mindert die Motilität des Magens und ist damit der direkte Gegenspieler von Motilin. Durch Alkalisierung des Duodenums wird Motilin freigesetzt, das die Magenmotilität stimuliert, während Secretin, dessen adäquater Reiz die duodenale Übersäuerung ist, die Magenmotorik hemmt (15,101).

Abbau von Secretin und Verteilung

Boden et al. (12) untersuchten die Verteilung in den Kompartimenten beim Menschen. Unter Benutzung eines Radioimmunoassay fanden sie nach endogener Secretinfreisetzung den Blutspiegel in der V.portae um 10 % höher als in der V.femoralis. Bis zum Erreichen einer konstanten Aktivität von Secretin bei exogener Dauerzufuhr waren 30 min notwendig.

Der Secretinabbau konnte bisher nicht zufriedenstellend geklärt werden. In der Literatur wird häufig das Blut als Inaktivierungsort angegeben (4,31). Dabei ist zu bemerken, daß diese Arbeiten schon längere Zeit zurückliegen und damals nur unreine Secretinpräparationen zur Verfügung standen. Ein spezifisches Enzym, wie die von Greengard et al. (30) beschriebene Secretinase im Serum oder das Secretin inaktivierende Enzym (S.I.E.) in der Leber (13), dürften nicht existieren. Vielmehr könnte es sich dabei um unspezifische Peptidasen aus Lysosomen handeln, die den Abbau des Hormons bewirken (68).

Der physiologisch wichtigste Ort des Secretinabbaus dürfte in der Niere liegen. In Analogie zu anderen Peptidhormonen wie Glucagon und Gastrin könnte Secretin zunächst in der Niere filtriert werden, über die proximalen Tubuli rückresorbiert und durch Peptidasen der Tubuluszelle inaktiviert werden (22,84,112).

Methodik

Die Untersuchungen wurden an 10 nicht geschlechtsreifen Schweinen mit einem Durchschnittsgewicht von 14 kg und an 2 ausgewachsenen Minischweinen mit einem Gewicht von durchschnittlich 23 kg vorgenommen. Die Tiere wurden ca. 24 Stunden vor dem Versuch ohne Nahrung gehalten.

Die Hauptnarkose während der Operation und der gesamten Versuchsdauer wurde an 5 Schweinen mit Halothan-O₂ über einen endotrachealen Tubus, an den übrigen Tieren mit Nembutal im intravenösen Dauertropf (ca. 500 mg pro 500 ml) durchgeführt. Zur Narkoseeinleitung wurde Evipan-Na bzw. Halothan verwendet. Die Tiere atmeten während des Versuches spontan O₂ angereicherte Luft.

Es wurden folgende Operationen durchgeführt:

1. Tracheotomie und Einführen eines Trachealtubus zur Beatmung,
2. Venaesection der rechten und linken V.cephalica zur i.v. Injektion bzw. Infusion,
3. Arteriaesection der A.femoralis zur blutigen Blutdruckmessung,
4. Eröffnung des Abdomens entlang der Linea alba und Katheterisierung der Harnblase,
5. Ligatur des Pylorus, um den Übertritt von Magensäure ins Duodenum zu verhindern,
6. Präparation der Gallenblase und der abführenden Gallengänge und Gefäße, Ligatur des Ductus cysticus, Einbinden eines Polyaethylenschlauches (Durchmesser ca. 1,5 mm) in den Ductus choledochus zur Ableitung der Lebergalle,

7. Einbinden eines Polyaethylenschlauches (Durchmesser ca. 1 mm) in den Ductus pankreaticus zur direkten Ableitung des Pankreassaftes.

Die Operation wurde unter angenäherten sterilen Bedingungen durchgeführt. Puls, Blutdruck, Temperatur (rectal) und Atmung wurden während des Versuches ständig kontrolliert. Am Ende des Versuches wurden die Tiere getötet.

Während des Versuches wurden folgende Reize gegeben:

- | | | |
|------------------------|---|--------------------------------|
| 1. Secretin | - | Boots England |
| 2. Carbachol | - | Doryl ^R (Fa. Merck) |
| 3. Propanthelin-Bromid | - | Ketaman ^R |

Carbachol und Propanthin wurden mit einer Lymphographiepumpe in konstanter Menge pro Zeit verabreicht.

Während und nach Beendigung des Versuches wurden folgende Messungen vorgenommen:

1. das Pankreassaftvolumen pro min in geeichten 5 ml Glaszylindern,
2. das Galleolumen in den gleichen Glaszylindern,
3. die Bicarbonatkonzentration im Pankreassaft und in der Galle nach Scribner et al. (91).

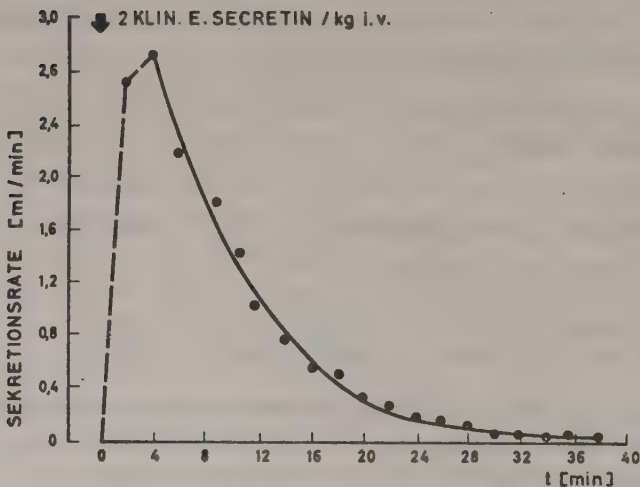
Signifikanz, Standardabweichung und Variationskoeffizient wurden nach dem Student-t-Test berechnet (86).

Trypsin, Ges.Eiw. im Pankreassekret wurden mitbestimmt, aber bei den Ergebnissen nicht berücksichtigt, da Secretin keinen Einfluß auf die Acini hat (siehe Einleitung).

Ergebnisse

1. Hormonale Stimulierung des exokrinen Pankreas mit Secretin

Durchschnittlich 45 Sekunden nach einer i.v. Einzelinjektion von Secretin beginnt die Pankreassekretion. Die Sekretionsrate in ml/min erreicht nach 2-4 min einen vorübergehenden Höchstwert und nimmt danach ab, wobei der Kurvenverlauf eine Hyperbel beschreibt (Abb.4a). Die Abb.4b zeigt die gleiche Beziehung in semilogarithmischer Darstellung als Gerade. Dargestellt wurden jeweils die Sekretionsverläufe einzelner Tiere.



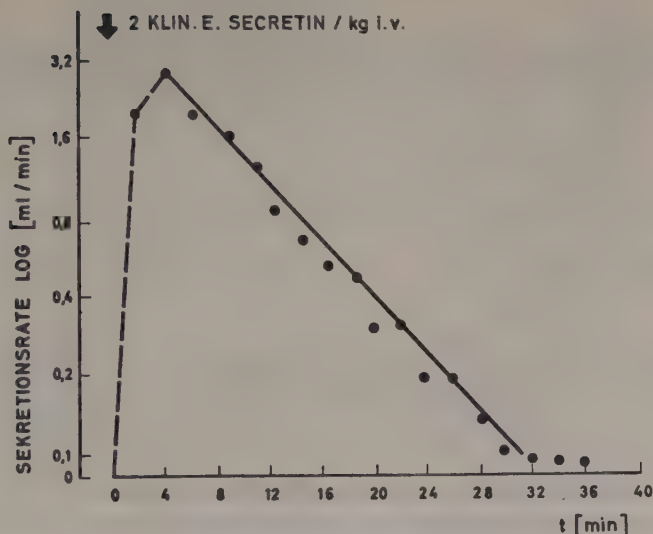


Abb. 4: Sekretionsverlauf der Pankreassekretion nach Stimulierung mit 2 klin. E. Secretin/kg i.v. (Tier A 12)

4 a) lineare Darstellung

4 b) semilogarithmische Darstellung

Die Stimulierung des Pankreas mit steigenden Secretindosen (0,25-4,0 klin. E./kg) ergibt folgende Beziehungen:

- Die maximale Sekretionsrate wird dosisabhängig erhöht, kann aber nicht beliebig gesteigert werden. In den meisten Fällen wird bei einer Dosis von 2,0 klin. E. eine maximale Sekretionsrate erreicht, die bei weiterer Dosissteigerung nicht mehr erhöht werden kann, aber in ihrer Dauer verlängert wird. Die Abb. 5 zeigt dieses Verhalten in linearer Darstellung.
- Es besteht eine direkte Abhängigkeit der Sekretionsdauer von der Secretindosis (Abb. 5).
- Das Volumen, das nach einem Secretinreiz vom Pankreas sezerniert wird, ist proportional dem Logarithmus der Secretindosis. Graphisch dargestellt entspricht ihr im linearen Maßstab eine Hyperbel, semilogarithmisch eine sogenannte Sigmoid-Kurve (Abb. 6).

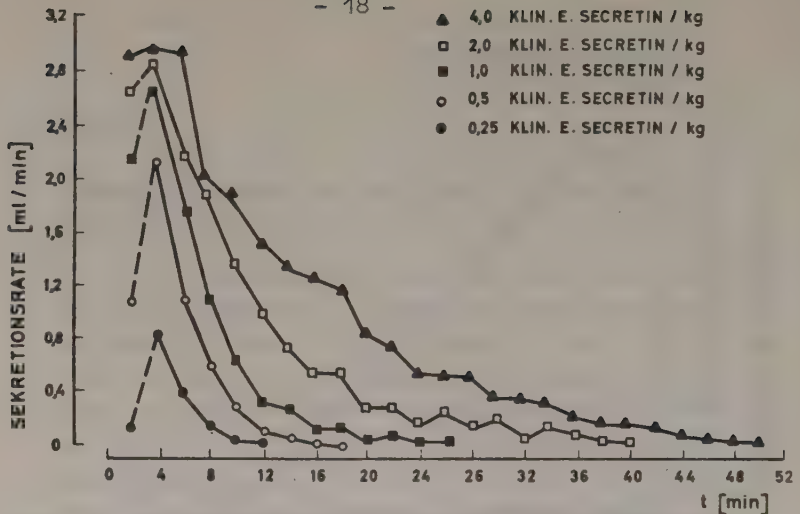


Abb. 5: Sekretionsverlaufskurven der Pankreassekretion nach Secretininjektionen der Dosis 0,25-4,0 klin. E. Secretin/kg (Tier A 12).

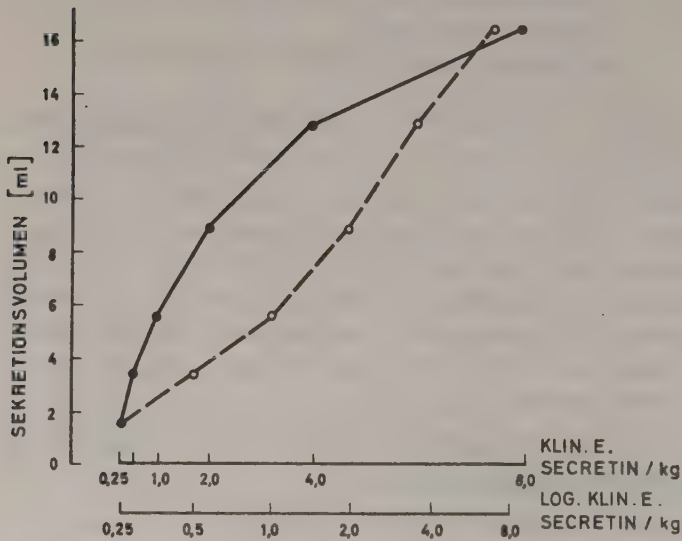


Abb. 6: Dosiswirkungskurve von Secretin am Parameter. Pankreassekretion nach Reizen von 0,25-8,0 klin.E./kg (Tier A 5)

Im mittleren Dosisbereich von Secretin ergaben sich bei 8 Tieren für die maximale Sekretionsrate folgende Werte (Tab. 1):

Dosis Secretin (klin.E./kg)	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0
N	8	8	8	8	8
Max.Flußrate (ml/min)	0,34	0,52	0,64	0,73	0,68
SD	±0,16	±0,29	±0,32	±0,36	±0,34

Tab. 1: Maximale Sekretionsrate der Pankreassekretion nach Stimulierung mit steigenden Secretindosen

Für die Wirkung der unterschiedlichen Secretindosen bezüglich der Gesamtvolumensekretion ergaben sich folgende Werte (Tab. 2):

Dosis Secretin (klin.E./kg)	0,25	0,50	1,0	2,0	4,0
N	8	8	8	8	8
Sekr.Volumen (ml)	2,5	4,6	6,9	9,9	13,25
SD	±0,1	±0,13	±0,35	±0,31	±0,37

Tab. 2: Volumen der Pankreassekretion nach verschiedenen Secretinreizen im Rahmen von Dosiswirkungskurven.

Die Bicarbonatkonzentration und das Pankreassekretvolumen verhalten sich in charakteristischer Weise proportional.

Die maximale Bicarbonatkonzentration beträgt durchschnittlich 145 mVal/ml. Sie wird bei einem Volumen von ca. 6 ml erreicht. Eine weitere Steigerung der Saftproduktion bewirkt keine weitere Konzentrationserhöhung (Abb. 7). In dem beobachteten Dosisbereich wurde bei höherem Volumen aber auch kein Abfall der Bicarbonatkonzentration beobachtet.

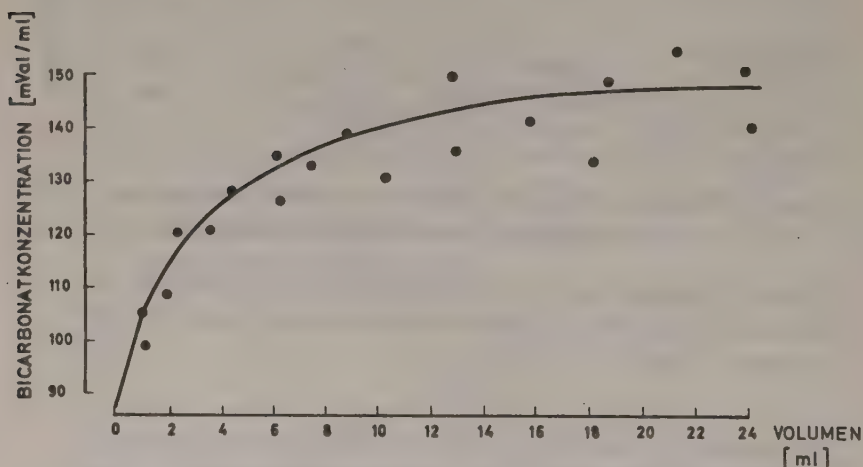


Abb. 7: Bicarbonatkonzentration im Pankreassekret nach Stimulierung mit Secretin der Dosis 0,25-4,0 klin.E./kg (Tier A 1).

2. Hormonale Stimulation der Choleresese durch Secretin

Secretin hat einen eindeutigen hydrocholeretischen Effekt. Die Kinetik der secretinstimulierten Choleresese ist der der Pankreassekretion weitgehend ähnlich.

Nach Durchlaufen eines Maximums fällt die Sekretionsverlaufskurve exponentiell ab (Abb. 8). Entsprechend der Volumenverlaufskurve der Pankreassekretion resultiert bei semilogarithmischer Darstellung eine Gerade.

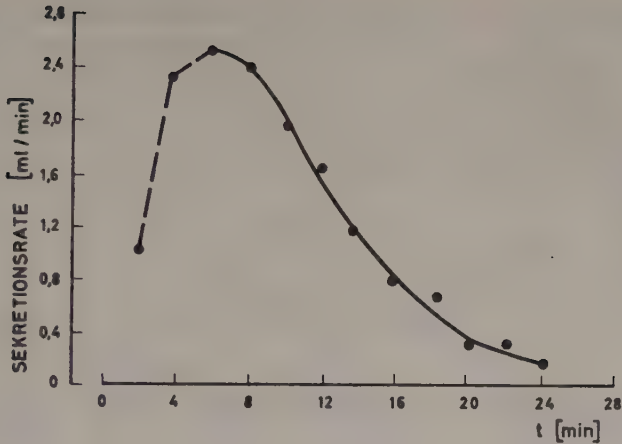


Abb. 8: Sekretionsverlauf der Hydrocholeresis nach der Injektion von 1,0 klin.E. Secretin/kg (Tier A 12).

Zur Pankreassekretion bestehen folgende Ähnlichkeiten:

- a) Mit steigender Secretindosis (0,25-4,0 klin.E./kg) wird die maximale Sekretionsrate erhöht und der Kurvenabfall verzögert (Abb. 9).
- b) Das Gesamtvolumen der Galle ist direkt abhängig von der Secretindosis. Mit Steigerung der Secretindosis kommt es zu einer Erhöhung des Sekretionsvolumens der Galle. Diese Beziehung beschreibt bei linearer Darstellung eine Hyperbel und daher bei semilogarithmischer Darstellung eine Gerade (Abb. 10).
- c) Es besteht auch eine direkte Abhängigkeit der Sekretionsdauer von der Secretindosis (Abb. 9).

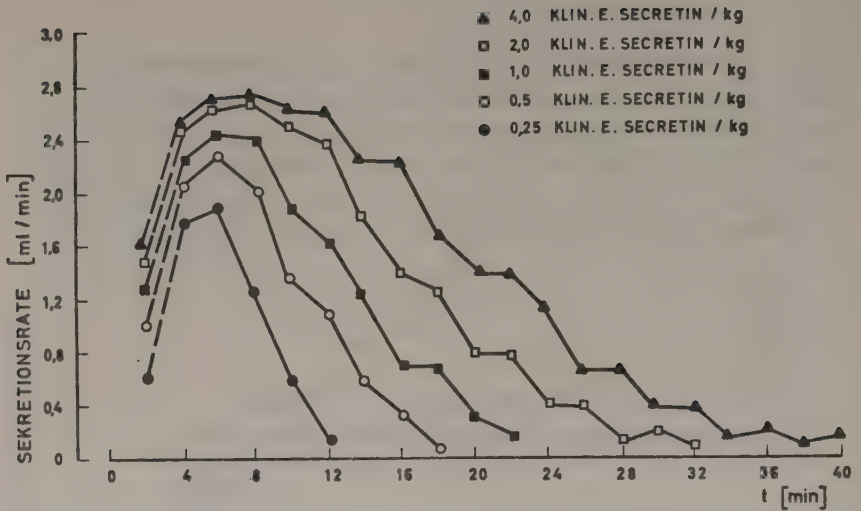


Abb. 9: Sekretionsverlaufskurven der Hydrocholeresis nach Secretininjektionen der Dosis 0,25-4,0 klin.E./kg (Tier A 12).

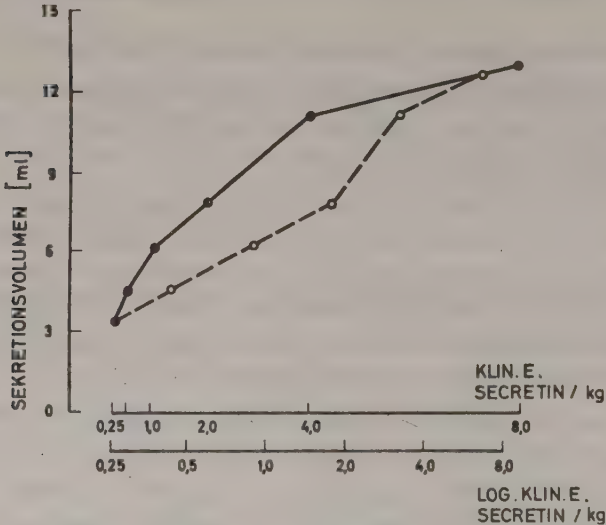


Abb. 10: Dosiswirkungskurve von Secretin am Parameter der Hydrocholeresis nach Reizen von 0,25-8,0 klin.E./kg (Tier A 5).

Im Sekretionsverhalten von Pankreas und Leber bestehen aber auch folgende Unterschiede:

- a) Auf Grund der basalen Cholerese von durchschnittlich 3,4 ml/20 min kann der Übergang der nicht stimulierten zur secretinstimulierten Hydrocholerese nicht eindeutig bestimmt werden.
- b) Die maximale Sekretionsrate nach Secretineinzelreizen i.v. wird bei der Pankreassekretion nach 2-4 min, bei der Hydrocholerese erst nach 4-8 min erreicht (Vergleich Abb. 4, Abb. 9).
- c) Diese maximale Sekretionsrate ist bei der Hydrocholerese signifikant ($p < 0,05$) niedriger als bei der Pankreassekretion (Tab. 3). Um möglichst den reinen Secretineffekt der Cholerese zu ermitteln, wurde dabei die basale Cholerese nicht mitgerechnet.

Dosis E/kg	N	Sekretionsrate Galle ml/min	SD	Sekretionsrate Pankreas ml/min	Signifikanz
0,25	8	0,30	$\pm 0,23$	0,34	$< 0,1$
0,5	8	0,41	$\pm 0,15$	0,52	$< 0,05$
1	8	0,45	$\pm 0,25$	0,64	$< 0,025$
2	8	0,48	$\pm 0,36$	0,73	$< 0,025$
4	8	0,52	$\pm 0,39$	0,68	$< 0,05$

Tab. 3: Maximale Sekretionsrate nach Secretineinzelreizen i.v. in steigender Dosierung ohne basale Cholerese.

- d) Das Gesamtvolumen an Galle ist im unteren Dosisbereich für Secretinreize nicht signifikant niedriger als das Volumen der Pankreassekretion. Bei Secretindosen, die über 1,0 klin.E. liegen, sezerniert die Leber signifikant weniger Sekretmenge als das Pankreas (Tab. 4).

Dosis	N	Volumen Galle ml/min	SD	Volumen Pankreas ml/min	Signi- fikanz p
0,25	8	3,26	$\pm 1,51$	2,5	$\angle 0,2$
0,5	8	4,60	$\pm 2,55$	4,6	$\angle 0,2$
1	8	6,5	$\pm 3,71$	6,9	$\angle 0,1$
2	8	8,34	$\pm 5,37$	9,9	$\angle 0,05$
4	8	10,33	$\pm 5,63$	13,25	$\angle 0,05$

Tab. 4: Gallegesamtvolumen nach Sekretineinzelreizen i.v. in steigender Dosierung. Um möglichst auch hier nur den Secretineffekt zu bestimmen, wurde das Basalvolumen an Galle nicht berücksichtigt.

- e) Die Sekretionsdauer, nach der die basale Sekretion wieder erreicht wird, ist bei der Cholerease nach Injektion von Secretin der Dosis 1,0-4,0 klin.E./kg signifikant kürzer als bei der Pankreassekretion (Tab. 5).
Im niedrigen Dosisbereich jedoch (0,25-0,5 klin.E./kg) dauern Cholerease und Pankreassekretion nahezu gleich lange.
- f) Der Sekretionsverlauf der Cholerease ist größeren Schwankungen unterworfen als der der Pankreassekretion.

Secretin Dosis klin.E./kg	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0
N	8	8	8	8	8
Sekretionsdauer <u>Cholere</u> (min)	17,5	22,1	26,1	31,8	39,8
Standard Abweich. SD	$\pm 3,97$	$\pm 2,77$	$\pm 4,18$	$\pm 3,22$	$\pm 2,90$
Sekretionsdauer <u>Pankreassekr.</u> (min)	11,3	24,5	34,3	43,5	59,1
Signifikanz P	$\angle 0,025$	$\angle 0,05$	$\angle 0,05$	$\angle 0,025$	$\angle 0,05$

Tab. 5: Sekretionsdauer der Cholere

nach Stimulierung mit Secretin in steigender Dosierung.

Bicarbonatkonzentration und Galle

Pankreassekretion in charakteristischer Weise proportional.

Die maximale Bicarbonatkonzentration, die bei einem Galle-

volumen von ca. 9 ml durchschnittlich erreicht wird, beträgt

60 mVal/ml $\pm$ 20 mVal/ml. Eine Steigerung des Sekretionsvolu-

mens an Galle bewirkt auch hier keine weitere Konzentrations-

erhöhung. Die Abb. 10 beschreibt diese Beziehung des Galle-

sekretionsvolumens zur Bicarbonatkonzentration im niedrigen

Volumenbereich als Gerade (Abb. 11).

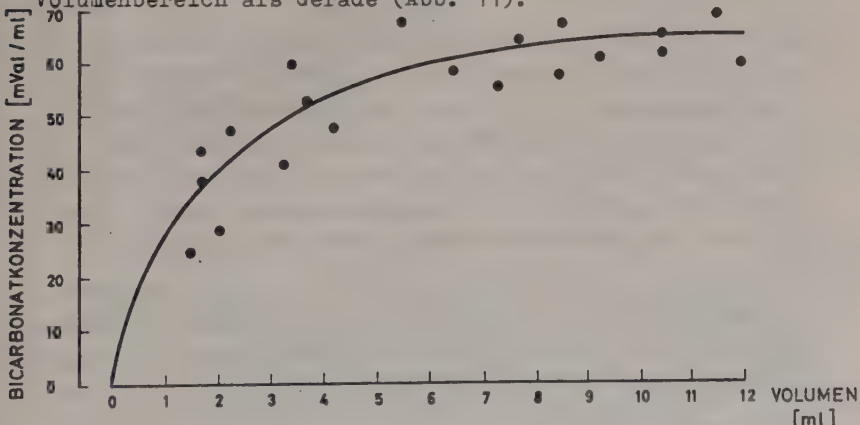


Abb. 11: Bicarbonatkonzentration der Galle nach Stimulierung

der Leber mit Secretin in steigenden Dosen

(0,25-4,0 klin.E./kg) (Tier A 1).

3. Der Einfluß von Cholinergika und Anticholinergika auf die Pankreasvolumensekretion

Das Parasympatikomimetikum Carbachol stimuliert die Pankreasvolumensekretion. Das nicht stimulierte Pankreas, das keine Basalsekretion zeigt, wird durch Carbachol zu einer Sekretionsrate von 0,4-1,0 ml/min angeregt. Zwischen der Sekretionsrate und der Carbacholdosis besteht eine direkte Beziehung, die sich aber in einem sehr engen Bereich bewegt (Tab. 6).

Carbachol Dosis ($\mu\text{g/kg}\cdot\text{Std}$)	20	80	160
N	4	5	4
Sekr. Volumen (ml/20min)	0,42	0,54	1,00
SD	$\pm 0,13$	$\pm 0,18$	$\pm 0,32$

Tab. 6: Pankreassekretvolumen nach verschiedenen Secretinreizen.

Auch die durch Secretin stimulierte Pankreassekretion wird durch Carbachol beeinflusst. In Abb. 12 werden Dosiswirkungskurven von Secretin bei gleichzeitiger Carbacholinfusion (20 μg , 80 μg , 160 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{Std}$) mit der nicht beeinflussten Dosiswirkungskurve von Secretin verglichen. Es mußten dabei Mittelwertskurven erstellt werden, weil die Anzahl der Reize pro Tier begrenzt war.

Im niedrigen Secretindosisbereich (0,25 klin.E./kg) war das Sekretvolumen von der Carbacholdosis direkt abhängig. Sogar mit der unphysiologisch hohen Dosis von 160 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{Std}$) konnte eine weitere Erhöhung der Sekretmenge erzielt wer-

den. Bei Erhöhung der Secretindosis auf 1,0 klin.E./kg wird nur mit 80 μ g Carbachol eine weitere Volumensteigerung erzielt, die auch bei hohen Secretindosen beibehalten wird. Bei der Stimulierung mit 160 μ g Carbachol/kg.Std und 4,0 klin.E.Secretin/kg war eine Verminderung des Sekretvolumens zu beobachten (Abb. 12).

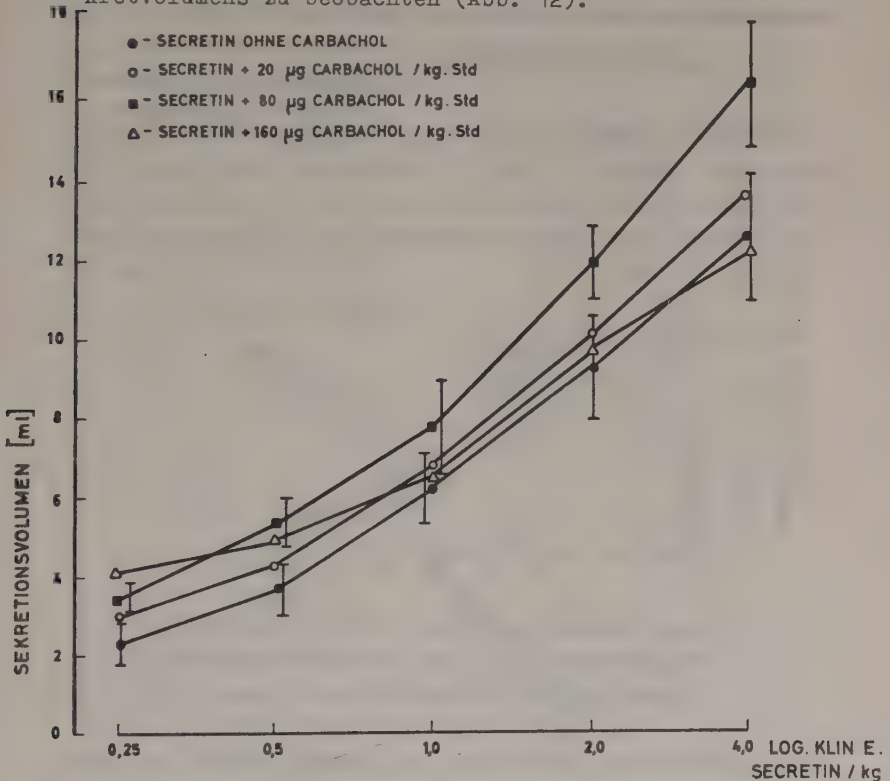


Abb. 12: Dosiswirkung von Secretin bei gleichzeitiger Dauerinfusion von Carbachol in einer Dosis von 20 μ g, 80 μ g, 160 μ g/kg.Std. Dargestellt wurde die Sekretmenge des Pankreas (N = 4).

Auch der Sekretionsverlauf wird durch Carbachol deutlich beeinflusst. Vor allem die initiale maximale Sekretionsrate wird deutlich erhöht. Die Abb. 13 zeigt diesen Verstärkungseffekt von $80 \mu\text{g}$ Carbachol/kg·Std auf den Sekretionsverlauf der Pankreassekretion nach Stimulierung mit 1,0 klin.E.Secretin (Abb. 12). Die Dauer der Pankreassekretion wird durch Carbachol nicht beeinflusst.

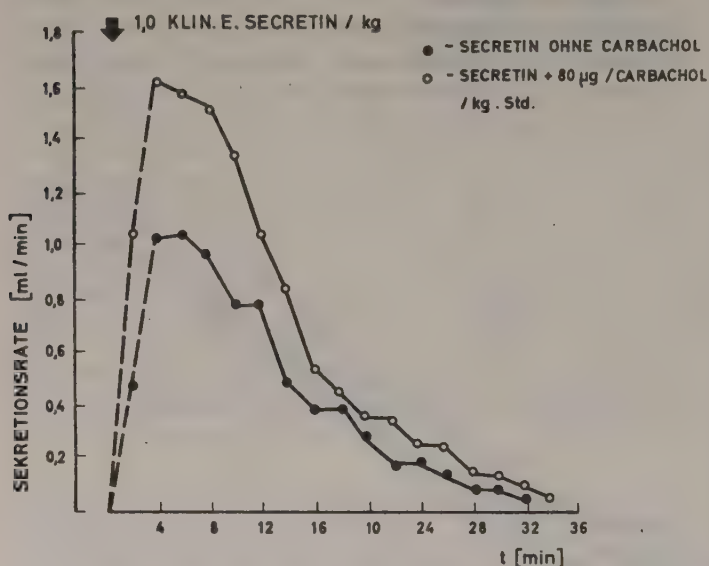


Abb. 13: Der Einfluß von $80 \mu\text{g}$ Carbachol/kg·Std auf den Sekretionsverlauf der Pankreassekretion nach Injektion von 1,0.klin.E.Secretin/kg (Tier A 11).

Das Anticholinergikum Propanthelinbromid führte zu keiner Hemmung der Pankreasvolumensekretion nach Secretinreizen. In einer Dauerinfusion mit einer Dosis von $0,15 \text{ mg/kg} \cdot \text{Std}$ verabreicht, wurden Sekretionsverlauf, Gesamtvolumen und Sekretionsdauer der secretinstimulierten Pankreassekretion nicht verändert.

4. Einfluß von Cholinergika und Anticholinergika auf die Hydrocholerese

Carbachol stellt beim Schwein keinen hydrocholeretischen Reiz dar:

Die basale Cholerese, die durchschnittlich 0,17 ml/min beträgt, wird durch Carbachol in unterschiedlich hoher Dosierung nicht beeinflusst.

Auch die secretinstimulierte Hydrocholerese wird durch Carbachol nicht gesteigert. In Abb. 14 werden die Sekretionsverläufe der Hydrocholerese nach Secretin und nach Kombinationsreiz von Carbachol und Secretin verglichen (Abb. 14).

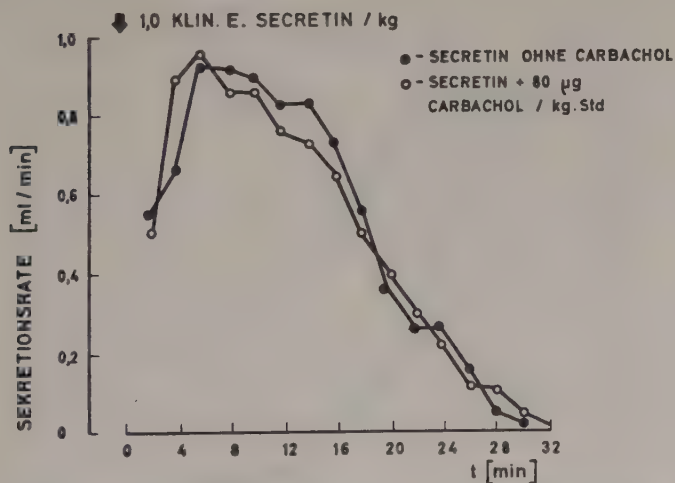


Abb. 14: Sekretionsverlauf der Hydrocholerese nach Stimulierung mit 1,0 klin.E.Secretin/kg bei gleichzeitiger Infusion von 80 µg Carbachol/kg·Std (Tier A 11).

Im Gegensatz zum fehlenden Einfluß auf die Pankreassekretion zeigt Propanthelinbromid eine deutliche Hemmung der basalen Hydrocholeresse. Auch die secretinstimulierte Choleresse wird deutlich gehemmt. Die Abb. 15 zeigt den Sekretionsverlauf der Choleresse nach Stimulierung mit 2,0 klin.E.Secretin/kg und den Einfluß, den 0,15 mg Propanthelinbromid/kg·Std darauf bewirkt. Sowohl die maximale Sekretionsrate als auch die Gesamtmenge an Galle werden nach identischen Secretinreizen vermindert (Abb. 15). Die Sekretionsdauer wird nicht beeinflusst.

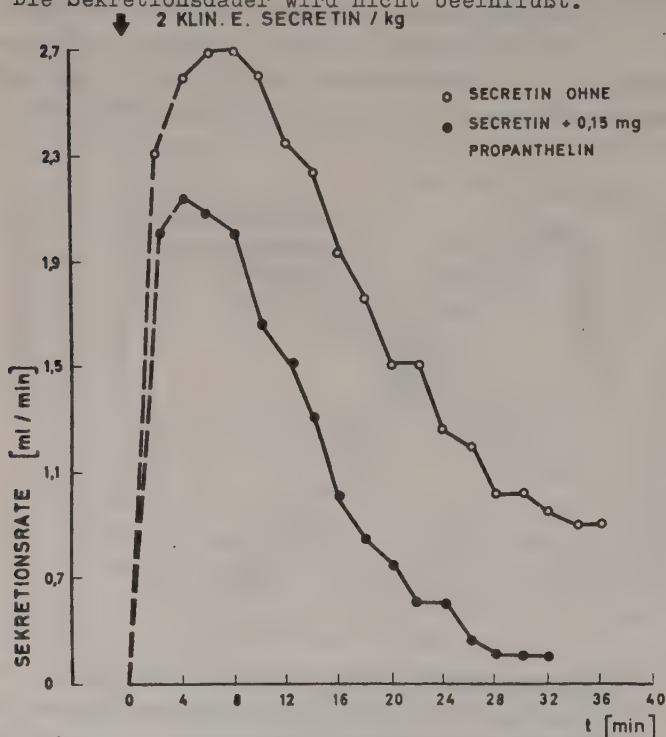


Abb. 15: Sekretionsverlauf der Hydrocholeresse nach Stimulierung mit 2,0 klin.E.Secretin/kg und der Einfluß von Propanthin der Dosis 0,15 mg/kg·Std (Tier A 12).

5. Halbwertszeit von Secretin

Die biologische Halbwertszeit wird nach Dost (24) als die Zeitspanne definiert, in der der Blutspiegel einer Substanz um die Hälfte abnimmt.

Die von Lehnert et al. (65) mit Hilfe einer indirekten Bestimmungsmethode ermittelte biologische Halbwertszeit von Secretin beträgt beim anästhesierten Hund ungefähr 3,2 min. Dabei entspricht die Halbwertszeit der Zeitspanne, in der die Aktivität von Secretin gemessen am Parameter der Pankreassekretion und transformiert über die Dosiswirkungsbeziehung um die Hälfte abnimmt.

In gleicher Weise wurde auch die Berechnung der Halbwertszeit für das Schwein durchgeführt.

Berechnung der indirekten Halbwertszeit von Secretin am Parameter der Pankreassekretion

Die Sekretionsverlaufskurven der Pankreassekretion nach Stimulierung mit Secretindosen von 0,25-4,0 klin.E./kg zeigen in Abb. 16 bei semilogarithmischer Darstellung im Dosisbereich von 0,25-1,0 klin.E./kg einen annähernd parallelen Abfall. Bei höheren Secretindosen dagegen ist der Kurvenabfall deutlich verzögert (Abb. 16).

Für die Aktivitätsabnahme von 1,0 klin.E./kg auf 0,5 klin.E./kg wurde so bei 8 Tieren eine durchschnittliche Halbwertszeit von 2,2 min ermittelt. Da sich auf Grund der doppelt logarithmischen Dosiszeit-Beziehung die Halbwertszeit stetig ändert, wurde aus den Zeiten, in denen die Wirksamkeit der Secretindosen 1,0, 0,5 und 0,25 klin.E./kg um die Hälfte abnimmt, ein Mittelwert gebildet (Tab. 7) (Abb. 17)

Die mittlere Halbwertszeit gemessen am Parameter der Pankreassekretion beträgt so 4,5 min. Die mathematische Grundlage der Berechnung findet sich bei Lehnert et al. (65).

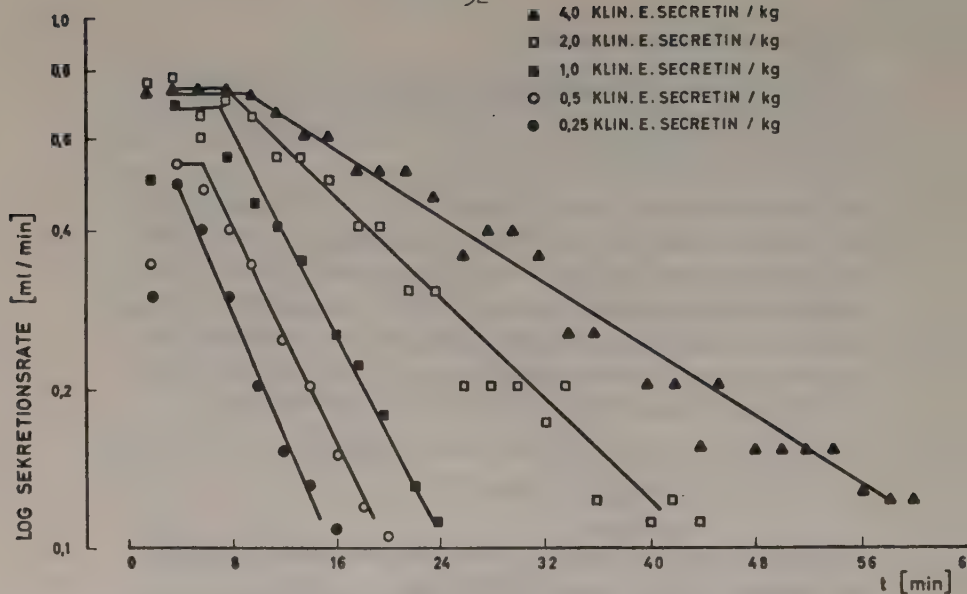


Abb. 16: Sekretionsverlaufskurven der Pankreassekretion nach Stimulierung mit Secretin der Dosis 0,25-4,0 klin.E./kg in semilogarithmischer Darstellung (Tier A 3).

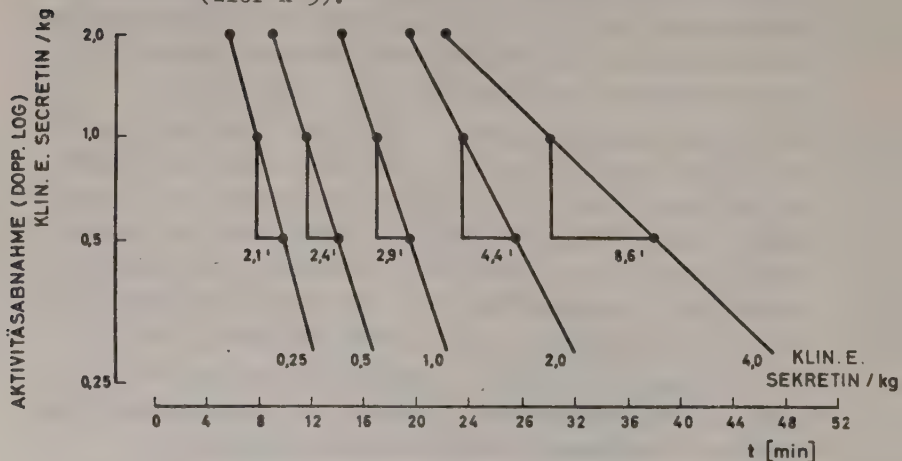


Abb. 17: Aktivitätsabnahmen nach Injektion verschiedener Secretindosen am Parameter der Pankreassekretion (Tier A 3).

Schwein Nr.	A1	A3	A4	A5	A6	A8	A11	A12	$\bar{x}$
T/halb Dosis 0,25	12,4	5,5	3,8	6,1	6,0	4,0	6,0	6,8	8,0
T/halb Dosis 0,5	5,5	4,8	4,0	4,4	2,5	1,6	2,5	2,8	3,2
T/halb Dosis 1,0	3,5	3,1	2,5	2,8	1,5	1,0	1,5	1,7	2,2
T/halb mittl.	7,0	6,5	5,4	4,4	3,2	2,2	3,3	3,8	4,5

Tab. 7: Zahlenwerte für die Halbwertszeit von Secretin durch den Parameter der Pankreassekretion ermittelt.

Berechnung der Halbwertszeit von Secretin am Parameter

Auf Grund der weitgehend ähnlichen Sekretionsverlaufskurven von Hydrocholerease und Pankreassekretion nach Stimulierung mit Secretindosen von 0,25-4,0 klin.E. wurde auch am Parameter der Hydrocholerease die indirekte Halbwertszeit von Secretin bestimmt. Die Abb. 18 zeigt die Sekretionsverläufe der Hydrocholerease nach Secretinreizen. Die basale Cholerease (ml/min) wurde dabei von der Sekretionsrate abgezogen. Es zeigt sich, daß wiederum im Secretindosisbereich von 0,25-1,0 klin.E./kg ein annähernd paralleler Abfall resultiert und bei höherer Dosis (2,0-4,0 klin.E./kg) eine deutliche Ablachung des Sekretionsverlaufs zu sehen ist (Abb. 18).

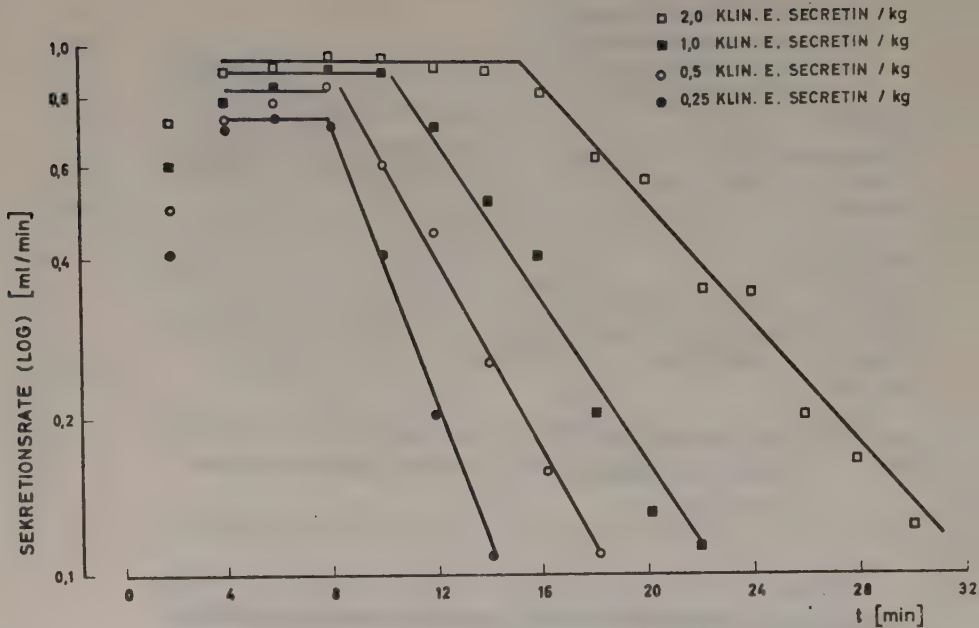


Abb. 18: Sekretionsverlaufskurven der Hydrocholerese nach Stimulierung mit Secretin der Dosis 0,25-4,0 klin.E./kg in semilogarithmischer Darstellung (Tier A 6).

Die Halbwertszeit am Parameter der Hydrocholerese von Secretin wurde in analoger Weise zur Pankreasvolumensekretion ermittelt. Beim Erstellen der Dosiswirkungskurven wurde dabei ebenfalls die basale Cholerese abgezogen. Die Aktivitätsabnahmekurven, die aus dieser Berechnung resultieren, zeigt Abb. 19).

Die mittlere Halbwertszeit, die einem Mittelwert der Aktivitätsabnahme der Secretindosen von 0,25, 0,5, 1,0 klin.E./kg um die Hälfte entspricht, beträgt so, am Parameter der Hydrocholerese bestimmt, 4,0 min (Tab. 8).

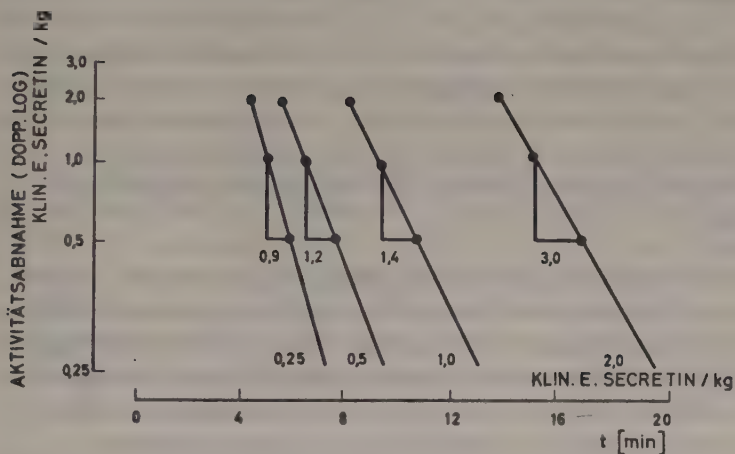


Abb.: Aktivitätsabnahmekurven von Secretin nach Injektion
19
verschiedener Secretindosen am Parameter der Hydro-
cholerese (Tier A 6).

Schwein Nr.	A1	A3	A4	A5	A6	A8	A11	A12	$\bar{x}$
T/halb Dosis 0,25	5,4	7,6	5,4	4,2	8,0	6,2	10,2	4,2	7,6
T/halb Dosis 0,5	2,3	3,0	2,3	2,0	3,2	2,6	4,2	1,8	2,6
T/halb Dosis 1,0	1,6	2,0	1,5	1,2	2,2	1,6	2,8	1,2	1,8
T/halb mittel	3,1	4,1	3,1	2,6	4,5	3,5	5,7	2,5	4,0

Tab. 8: Zahlenwerte der Halbwertszeit von Secretin durch
den Parameter der Hydrocholerese ermittelt.

Diskussion

Die Sekretionskinetik des exokrinen Pankreas ist schon mehrmals an verschiedenen Spezies untersucht worden (60, 64, 66). In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Sekretionskinetik der Hydrocholeresese nach Stimulierung mit Secretin mit der Kinetik der Pankreassekretion verglichen.

Als Versuchstiere wurden zehn Jungschweine und zwei ausgewachsene Kleinschweine verwendet. Das Sekretionsverhalten von Leber und Pankreas unterschied sich bei beiden Gruppen nicht grundsätzlich. Die ausgewachsenen Tiere - durchschnittlich um neun kg schwerer - erwiesen sich für die Operation und den Versuchsverlauf als besser geeignet. Schwankungen im Sekretionsverlauf und Störungen durch äußere Einflüsse wurden bei den ausgewachsenen Tieren seltener beobachtet.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß die Untersuchungen an narkotisierten Tieren vorgenommen wurden. Es wurden zwei verschiedene Narkotika - Pentobarbital (Nembutal^R) und Halothan^R - verwendet. Ein Unterschied bezüglich der Basalsekretion wurde bei beiden Gruppen nicht festgestellt. Dem Inhalationsnarkotikum Halothan wird zwar eine ausgeprägte parasympatikomimetische Wirkung zugeschrieben, in den Versuchen wurde dagegen eine Hemmung der Basalsekretion des Pankreas festgestellt. Die vollständige Hemmung der Basalsekretion mit Nembutal ist von Ben-Ari in gleicher Weise beschrieben worden (3). Durch Nembutal wird vor allem die Durchblutung des Gastrointestinaltraktes herabgesetzt (2).

In welchem Ausmaß die durch das Einbinden von Polyäthylen-

schläuchen in den Ductus pankreaticus und choledochus veränderten Druckverhältnisse, die Pankreassekretion und Cholerese beeinflussen, ist nicht zu beurteilen, bei der Übertragung der Ergebnisse in physiologische Verhältnisse aber zu berücksichtigen (36).

Auf Secretineinzelreize reagieren Pankreas und Leber beim Schwein sehr ähnlich. Schneller Anstieg, plateauartiges Verweilen und exponentieller Abfall der Sekretionsverlaufskurve werden bei beiden Parametern gefunden. Der Sekretionsverlauf der Cholerese ist aber größeren Schwankungen unterworfen. Dies dürfte dadurch zu erklären sein, daß durch die zentrale Stellung der Leber im Stoffwechsel viele Störmöglichkeiten bestehen.

Das Verhalten der Pankreassekretion insbesondere des Sekretionsverlaufes war lange Zeit umstritten. Während Lagerlöf et al. (64) eine lineare Abnahme der Sekretionsrate vertreten haben, wurde in neueren Arbeiten regelmäßig bei Mensch, Hund und Schwein ein exponentieller Abfall gefunden (59, 66). Auch am isolierten Hundepankreas resultiert eine exponentielle Sekretionsverlaufskurve nach Secretineinzelreizen (103). In der vorliegenden Arbeit konnten diese Ergebnisse bestätigt werden.

Die maximale Sekretionsrate der Pankreassekretion, die Hicksen et al. (39) beim Schwein mit 2,5 klin.E./kg erreichten, lag hier mit 2,0 klin.E./kg nur geringfügig niedriger. Eine weitere Dosissteigerung führte dann zu keiner Erhöhung mehr, die maximale Sekretionsrate blieb allerdings länger bestehen. Diese Begrenzung der Leistungsfähigkeit pro Zeiteinheit könnte darauf hindeuten, daß zu diesem Zeitpunkt alle Rezeptoren im exokrinen Pankreas besetzt sind.

Die Empfindlichkeit der Einzeltiere war sehr unterschiedlich

sowohl bezüglich der Pankreassekretion als auch der Hydrocholeresese. Zur Erstellung von Sekretionsverlaufskurven konnten daher keine Mittelwertskurven herangezogen werden.

Die Frage, welches Organ empfindlicher auf Secretinreize reagiert, wurde an den Parametern der Pankreassekretion und der Choleresese bezüglich der Meßgrößen max. Sekretionsrate, Gesamtvolumen und Sekretionsdauer ermittelt. Beim Schwein war in allen drei Meßgrößen die Wirkung des Hormons am Pankreas stärker als in der Leber. Daneben war auch die Bicarbonatkonzentration im Pankreassekret mit 145 mVal/ml annähernd doppelt so hoch wie in der Galle. Zur Aufrechterhaltung des basischen Milieus im Duodenum wird beim Schwein vor allem die Pankreassekretion durch Secretin stimuliert. Beim Schaf dagegen ist der hydrocholeretische Effekt stärker ausgeprägt als die stimulierende Wirkung auf das exokrine Pankreas (53). Inwieweit Unterschiede von Secretintypen speziesabhängig sind oder gleiche Secretintypen bei verschiedenen Spezies unterschiedlich reagieren, ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen (34).

Die therapeutische Anwendung von Secretin - von Grossmann (32) diskutiert - zur Therapie von peptischen Ulceras, deren Entstehung auf einer verstärkten Magensekretion basiert, konnte sich nicht durchsetzen.

Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus von Secretin in der Leber und im Pankreas ist bisher nicht geklärt. Fest steht, daß Unterschiede im Wirkungsmechanismus von Secretin in der Leber und Pankreas bestehen. Still et al. (99) haben die fehlende Vasodilatation der Lebergefäße bei gleichzeitiger Mehrdurchblutung des Pankreas beschrieben. Eine Stimulierung des Adenylcyclasesystems in der Leber konnte nach Secretin bisher nicht nachgewiesen werden im Gegensatz zum Pankreas (88). Der aktive Transportmechanismus, den Secretin

im Pankreas ermöglicht, scheint sich von dem in der Leber zu unterscheiden. Cl^- und HCO_3^- verhalten sich im Pankreassekret umgekehrt proportional. In der Galle dagegen steigen beide an (110). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde diese unterschiedliche Reaktion von Pankreas und Leber auf Secretinreize festgestellt. Da im Gegensatz zu den früheren Untersuchungen an der Leber hochgereinigtes Secretin (GIH) verwendet wurde, muß zumindest für das Schwein ein unterschiedlicher Wirkungsmechanismus für Secretin auf Pankreas und Leber angenommen werden. Weitere Untersuchungen sind nötig, um zu klären, ob verschiedene Rezeptoren oder auch verschiedene Effektoren in den beiden Organen vorhanden sind.

Der Einfluß von nervalen Reizen auf Pankreassekretion und Hydrocholeresese war unterschiedlich. Während das Cholinergikum Carbachol die Volumen- und Bicarbonatsekretion des Pankreas in einem begrenzten Bereich dosisabhängig stimulierte und die Secretinwirkung beträchtlich verstärkte, wurde die Hydrocholeresese nicht beeinflusst. Auch hierbei ergeben sich Speziesunterschiede. Beim Affen sind Cholinergika ein adäquater Reiz für die Hydrocholeresese (23). Außerdem ist zu beachten, daß unterschiedliche Cholinergika ein breites Spektrum von verschiedenen Wirkungen bezüglich der Durchblutung und der Erregung von sekretorischen Nervenfasern im Gastrointestinaltrakt entfalten (53).

Mit dem Anticholinergikum Propanthin wurde die Pankreassekretion nicht beeinflusst. Die Hydrocholeresese dagegen wurde deutlich gehemmt. Als Erklärung hierfür kann diskutiert werden, daß während des Versuches ein erhöhter Tonus von sekretorischen Nervenfasern der Leber bestanden hat, der mit Propanthin gehemmt wurde. Da am Pankreas dieser Effekt nicht zu beobachten war, ist anzunehmen, daß die nervale Empfindlichkeit beider Organe unterschiedlich ist. Wahrscheinlich steht

das Pankreas unter stärkerer nervaler Kontrolle als die Leber. Dies ist auch an der Hemmung der Basalsekretion durch die Narkose zu sehen (3). Auch bezüglich der nervalen Kontrolle der Pankreassekretion ergeben sich Speziesunterschiede. Wie Hicksen (39) zeigen konnte, sind beim Schwein Vagusreize effektiver als beim Hund.

Auch beim Menschen ist die nervale Kontrolle der exokrinen Pankreassekretion deutlich ausgeprägt. Hicksen (40) konnte diese unterschiedliche Reaktionsfähigkeit von Hunde- und Schweinepankreas auch morphologisch belegen:

Mit Hilfe von Cholinesterasefärbungen entdeckte er Ganglienstrukturen im Pankreas von Mensch, Schwein, Pferd, während sie bei Hund, Katze und Schaf fehlten (104).

Der nervale Einfluß ist vor allem während der cephalischen und gastrischen Phase von Bedeutung und sorgt damit schon zu Beginn der Verdauung für eine Bereitstellung von basischen Äquivalenten im Duodenum, die auch während der intestinalen Phase anhält. Secretin übernimmt in dieser Deutung dann während der intestinalen Phase die Feinregulierung der Sekretion von alkalischen Ionen (63).

Die biologische Halbwertszeit einer Substanz, von Dost (24) als der Zeitraum definiert, in dem der Blutspiegel um die Hälfte abnimmt, wurde in dieser Arbeit indirekt über die Aktivitätsabnahme bestimmt (65). Dabei wurde aus der Wirkung der Hormonkonzentration am Rezeptor auf die Hormonkonzentration im Blut geschlossen. Ein Fehler dieser Methode liegt darin, daß nach Secretineinzelinjektionen kein gleichmäßiger Blutspiegel erreicht wird; d.h. die Sekretionsverlaufskurve ist eine Resultante aus Anfluten, Verteilung und Abbau. Bei der Berechnung der indirekten Halbwertszeit von Secretin aus der Aktivitätsabnahme wird bei der Transfor-

mierung des Sekretionsverlaufes über die Dosiswirkungskurve eine momentane Hormonaktivität einer mittleren Aktivität gleichgesetzt. Dabei resultiert aber auf Grund der doppelt logarithmischen Beziehung eine inkonstante Halbwertszeit.

Am Parameter der Pankreassekretion ergab sich so eine Halbwertszeit von 4,5 min, an dem der Hydrocholeresie von 4,0 min. Dieser nur geringe Unterschied ist wohl auf die verschiedene Verteilung von Secretin in beiden Organen zurückzuführen.

Die biologische Halbwertszeit wurde 1962 erstmals von Lagerlöf et al. (64) beim Menschen am Parameter Pankreassekretion mit 17,9 min ermittelt. Da Lagerlöf et al. bei der Errechnung dieser Zeit einen linearen Sekretionsverlauf zugrunde legten und mit einem größeren Versuchsaufbau arbeitete, ist die Zeit zu hoch ausgefallen. Auffallend ist die Übereinstimmung mit der von Lehnert et al. am Hund gefundenen Halbwertszeit, die 3,2 min ermittelten (65).

Mit der Entwicklung des Radioimmunoassay für Secretin ist es jetzt möglich, auch auf direktem Wege die Secretinkonzentration im Serum zu bestimmen. Der Radioimmunoassay ist, wie in der Einleitung ausgeführt wurde, allerdings noch mit einigen Fehlern behaftet.

Boden et al. (12) fanden beim Hund eine Halbwertszeit von 2,8 min, Koltz (56) beim Menschen eine Zeit von 4,8 - 5,2 min.

Diese weitgehende Übereinstimmung der direkt bestimmten mit der nach der Methode von Lehnert et al. (65) angegebenen biologischen Halbwertszeit für Secretin empfiehlt diese indirekte Methode auch zur Ermittlung der Halbwertszeiten anderer gastrointestinaler Hormone, deren direkte Bestimmung nicht möglich ist.

Zusammenfassung

In der literarischen Einleitung wurde ein Überblick über den derzeitigen Stand der Kenntnisse des Peptinhormons Secretin gegeben. Der biochemische Aufbau, die Probleme der Standardisierung, der Ort der Bildung in den sog. S-Zellen der Duodenalmucosa, die Freisetzung, die hauptsächlich durch H^+ -Ionen erfolgt, und die Pharmakokinetik wurden darin dargestellt. Die Wirkungen von Secretin auf das exokrine und endokrine Pankreas, auf Leber und Gallenwege, auf das cardiovaskuläre System, auf Dünndarm und auf den Magen wurden ausführlich beschrieben. Abbau und Ausscheidung des Hormons wurden in erster Linie der Niere zugeschrieben.

Dann wurde an 12 narkotisierten Schweinen die Wirkung, die Halbwertszeit und die nervale Beeinflußbarkeit von Secretin unter Berücksichtigung der Sekretionskinetik des exokrinen Pankreas untersucht. Insbesondere wurde erstmals die Sekretionskinetik der secretinstimulierten Hydrocholeresse dargestellt und mit der Pankreassekretion verglichen. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Die Kinetik der Hydrocholeresse beschreibt eine qualitativ gleiche Sekretionsverlaufskurve wie die der Pankreassekretion. Nach Erreichen einer maximalen Sekretionsrate folgen beide Kurven einer Funktion I. Ordnung. In einem bestimmten Dosisbereich (0,25-1,0 klin.E.Secretin/kg) sind die Steigungskoeffizienten der Sekretionsverlaufskurven annähernd gleich groß. Bei höheren Secretindosen werden die Steigungskoeffizienten kontinuierlich größer.

Der nervale Einfluß auf Pankreassekretion und Hydrocholeresse wurde mit dem Cholinergikum Carbachol und dem Anticholinergikum

kum Propanthelinbromid untersucht. Carbachol stimulierte die Pankreassekretion dosisabhängig und verstärkte die Secretinwirkung im Dosisbereich von 80 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{Std}$ am Pankreas bezüglich der Volumensekretion und der maximalen Sekretionsrate signifikant. Ein Einfluß auf die Hydrocholere-se wurde nicht festgestellt.

Propanthelinbromid in einer Dosis von 0,15 $\text{mg/kg}\cdot\text{Std}$ veränderte die Secretinwirkung am Pankreas nicht. Die Hydrocholere-se dagegen wurde deutlich gehemmt bezüglich der Basalsekretion, der maximalen Sekretionsrate und der gesamten Volumensekretion pro Secretindosis.

Als Halbwertszeit wird die Zeitspanne ermittelt, in der die Aktivität einer Secretindosis gemessen am Parameter der Pankreassekretion um die Hälfte abnimmt. Auf Grund des qualitativ gleichen Sekretionsverhaltens von Pankreas und Leber wurde die Halbwertszeit auch erstmals am Parameter der Hydrocholere-se ermittelt. Die mittleren Halbwertszeiten stimmten dabei mit 4,5 min am Parameter Pankreassekretion und mit 4,2 min am Parameter Hydrocholere-se auffallend überein.

Literaturverzeichnis

1. Arnold, K.J., Jaffe, B.M., Alpes, D.H.: Secretin radioimmunoassay utilizing commercially available secretin preparations. *Gastroenterology* 66, A-177 (1974)
2. Aune, S., Semb, L.S.: The effect of secretin and pancreaticozymin on pancreatic blood flow. *Acta Physiol.Scand.* 76, 406 (1969)
3. Ben-Ari, G., Rudick, J., Karik, A.E., Dreiling, D.A.: Effect of anesthesia on pancreatic exocrine secretion. *Ann. of Surg.* 170, 747 (1969)
4. Bergmann, J.: Physiologie, Pharmakologie, klinische Anwendungsmöglichkeiten des Darmhormons Secretin. *Das Deutsche Gesundheitswesen Berlin* 24, 354 (1969)
5. Bloom, S.R., Ogawa, O.: Radioimmunoassay of human peripheral plasma secretin. *J. Endocr.* 58, 24 (1973)
6. Bloom, S.R., Ward, A.S.: Secretin release in man after duodenal acid. *Gut* 15, 338 (1974)
7. Bloom, S.R.: Radioimmunoassay of intestinal hormones. *Gut* 15, 502 (1974)
8. Bock, O.A.A., Bank, S., Marks, I.N., Moshal, M.G., Groll, A., Loxton, A., Dines, M.: Effect of Propantheline-bromide and Pipenzolate-bromide upon exocrine pancreatic secretion. *Gastroenterology* 55, 199 (1968)
9. Bodanszky, M., Ondetti, M.A., Mutt, V.: Synthesis of secretin. IV. Secondary structure in a miniature protein. *J.Am.Chem.Soc.* 91, 944 (1969)
10. Bodanszky, M., Klausner, Y.S., Said, S.I.: Biological activities of synthetic peptides corresponding to fragments of and to the entire sequence of the vasoactive intestinal peptide. *Proc.Nat.Acad.Sci.* 70, 392 (1973)

11. Boden, G., Chey, W.V.: Preparation and specificity of antiserum to synthetic secretin and its use in a radioimmunoassay. *Endocrinology* 92, 1671 (1973)
12. Boden, G., Essa, N., Owen, O.E., Reichle, F.A.: Effect of intraduodenal administration of HCl and glucose on circulating immunoactive secretin and insulin concentrations. *J.Clin.Invest.* 52, 1185 (1974)
13. Bridgewater, A.B., Kuroyanagi, Y., Chiles, Th., Necheles, H.: Secretin inactivating enzyme in liver. *Proc.Soc. Exp. Biol.Med.* 110, 852 (1962)
14. Brooks, A.M., Isenberg, J., Grossman, M.I.: The effect of secretin, glucagon and duodenal acidification on pepsin secretion in man. *Gastroenterology* 57, 159 (1969)
15. Brown, J.C., Mutt, V., Dryburgh, J.R.: The further purification of motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide from the mucosa of the small intestine of hogs. *Canad.J.Physiol.* 49, 399 (1972)
16. Brown, J.C., Dryburgh, J.R.: A gastric inhibitory polypeptide II. *Canad.J.Biochem.* 49, 867 (1972)
17. Bussolati, G., Capella, C., Solcia, E., Vasallo, G., Vezzadini, P.: Ultrastructural and immunofluorescent investigation on the secretin cell in the dog intestinal mucosa. *Histochemie* 26, 218 (1971)
18. Case, R.M., Scratcherd, T.: Stimulus-secretion-coupling in exocrine pancreas. I. The role of adenyl cyclase. In: *Gastrointestinal hormones and other subjects. Fifth Scandinavian conference on gastroenterology.* E.Hess-Thaysen (ed), Aalborg, Munksgard 1971
19. Case, R.M.: Cellular mechanism controlling pancreatic secretion. *Acta Hepato-Gastroenterol.* 20, 435, (1973)

20. Chakravarti, M., Tripod, J.: The action in the perfused liver of acetylcholin, sympathomimetic substances and local anaesthetics. *J.Physiol.* 97, 316 (1940)
21. Chey, W.Y., Escoffery, R., Hendricks, J.: Distribution of S-cells in the upper G.I. tract and its biological significance. *Gastroenterology* 66, A-21 (1974)
22. Clendinnen, B.G., Davidson, W.D., Lenni, C.A.E., Jackson, B.M., Thompson, J.C.: Renal uptake and excretion of gastrin in the dog. *Gastroenterology* 58, 935 (1970)
23. Davenport, H.W.: Physiology of the digestive tract. Year Book Medical Publis. Chicago 1966
24. Dost, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik, Stuttgart: Georg Thieme 1968
25. Douglas, M.C., Watts, M.M., Jablonski, P., Owen, J.A.: The effect of various gastroduodenal hormones on the output of hepatic bile in the isolated perfused porcine liver. *Gut* 10, 79 (1969)
26. Forell, M.M., Otte, M., Kohl, H.J., Lehnert, P., Stahlheber, H.: The influence of bile and pure bile salts on pancreatic secretion in man. *Scand.J.Gastroent.* 6, 261 (1971)
27. Forell, M.M., Stahlheber, H.: Gallefluß und Pankreassekretion. *Klin.Wschr.* 44, 1184 (1966)
28. Friedman, M.H.F., Thomas, J.E.: The assay and distribution of secretin. *J.Lab.Clin.Med.* 35, 366 (1950)
29. Gerard, R.W., Still, E.V.: Studies on the physiology of secretin. The effects on the respiration of the excised pancreas. *Am.J.Physiol.* 103, 232 (1933)
30. Greengard, H., Stein, I.F., Ivy, A.C.: Secretinase in blood serum. *Am.J.Physiol.* 133, 121 (1941)

31. Greengard, H., Stein, I.F., Ivy, A.C.: Modification of the pancreatic response to secretin by urine and urine concentrates. *Am.J.Physiol.* 134, 245 (1941)
32. Grossman, M.I.: Treatment of duodenal ulcer with secretin. *Gastroenterology* 50, 912 (1960)
33. Grossman, M.I.: Stability of secretin. *Gastroenterology* 52, 767 (1969)
34. Grossman, M.I.: Species differences in the structure of secretin should be studied. *Gastroenterology* 58, 127 (1970)
35. Grossman, M.I.: Control of pancreatic secretion. In: Beck, I.T., Sinclair, D.G. (eds): *The exocrine pancreas*. London, Churchill 1971
36. Hallenbeck, G.A.: Biliary and pancreatic intraduodenal pressure. In: Code, C.F., Heidel, W. (eds): *Handbook of Physiology. Vol.II. Secretion*. Washington D.C. American Physiological Society 1967
37. Hardison, W.G., Norman, J.C.: Effect of bile and secretin upon bile flow from the isolated perfused pig liver. *Gastroenterology* 53, 412 (1967)
38. Harper, A.A.: Hormonal control of pancreatic secretion. In: Code, C.F., Heidel, W. (eds): *Handbook of Physiology. Vol.II.Secretion*. Washington D.C., American Physiological Society 1967
39. Hicksen, J.C.D.: The secretion of pancreatic juice in response to stimulation of the vagus nerves in the pig. *J.Physiol.* 206, 275 (1969)
40. Hicksen, J.C.D.: The secretory and vascular response to nervous and hormonal stimulation in the pancreas of the pig. *J.Physiol.* 206, 299 (1970)

41. Holohan, K.N., Murphy, R.F., Flanagan, R.W.J., Buchanan, K.D., Elmore, D.T.: Enzymic iodination of the histidyl residue of secretin: A radioimmunoassay of the hormon. *Biochim.Biophys.Acta.* 322, 178 (1973)
42. Hubel, K.A.: Secretin: A long progress note. *Gastroenterology* 62, 318 (1972)
43. Isenberg, I.I., Grossman, M.I.: Comparison of subcutaneous and intravenous secretin in man. *Gastroenterology* 56, 88 (1969)
44. Ivy, A.C., Lueth, H.C.: On bile stimulation of pancreas secretion. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 24, 837 (1924)
45. Jamieson, J.D., Palade, G.E.: Condensing vacuoles conversion and zymogen granule discharge in pancreatic exocrine cell. *Metabolic studies. J.Cell.Biol.* 48, 503 (1971)
46. Jamieson, J.D.: The secretory process in the pancreatic exocrine cell. In: *Handb.Exp.Pharm.XXXIV. Secretin, Cholecystikinin, Pancreozymin and Gastrin.* Jorpes, J.E., Mutt, V. (eds). Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1973
- 47) Janowitz, H.D., Dreiling, D.A.: The pancreatic secretion of fluid and elektrolytes. In: *De Reuck A.V.S., Cameron, M.P. (eds).: Ciba Foundation Symposium on The Exocrine Pancreas. Normal and abnormal function.* London, Churchill 1962
48. Johnson, L.R., Grossman, M.I.: Characteristics of inhibition of gastric secretion by secretin. *Am.J.Physiol.* 217, 1401 (1970)
49. Jones, R.S., Grossman, M.I.: Choleretic effects of secretin and histamine in the dog. *Am.J.Physiol.* 217, 532 (1969)

50. Jones, R.S., Geist, R.E., Hall, A.B.: The choleretic effects of glucagon and secretin in the dog. Gastroenterology 60, 64 (1971)
51. Jorpes, J.E., Mutt, V., Jonson, G., Thulin, L., Sundman, L.: The effect of secretin on the bile flow. Gastroenterology 45, 786 (1963)
52. Jorpes, J.E.: Memorial lecture. The isolation and chemistry of secretin and cholecystokinin. Gastroenterology 55, 157 (1968)
53. Jorpes, J.E., Mutt, V.: Secretin and cholecystokinin (CCK). In: Secretin Cholecystokinin and Gastrin. Jorpes, J.E., Mutt, V. (eds), Handb.Exp.Pharm.XXXIV. Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1973
54. Kaess, H., Schlierf, G.: Untersuchungen über die exokrine und endokrine Pankreasfunktion nach exogener Stimulation mit Secretin sowie Pentagastrin. Modern Gastroenterology: Verh.Deutsch.Ges.Inn.Med. 74, 225 (1968)
55. Kaess, H., Schlierf, G.: Veränderungen des Blutzuckers und der Plasmainsulinkonzentration nach Stimulierung der endogenen Secretinfreisetzung. Diabetologia 5, 228 (1969)
56. Kolts, B.E., McGuigan, J.E.: Serum concentrations and halblife in man. Gastroenterology 66, A-195 (1974)
57. Konturek, S.J.: The effect of secretin on gastric acid secretion and peptic ulcer induced by pentagastrin in cats with intact or resected duodenum. Am.Dig.Dis. 13, 874 (1968)
58. Konturek, S.J., Dabrowski, A., Adamcyk, B., Kulpa, J.: The effect of secretin, gastrin, pentagastrin and histamine on gastric acid and hepatic bile secretion in man. Am.Dig.Dis. 14, 900 (1969)

59. Konturek, S.J.: Effect of exogenous and endogenous secretin on gastric and pancreatic secretion. *Am.J.Physiol.* 217, 1110 (1969)
60. Konturek, S.J., Tasler, J., Obtulowicz, W.: Pancreatic dose response to synthetic secretin and intraduodenal acid in dog. *Am.J.Dig.Dis.* 15, 987 (1970)
61. Kraegen, E.W., Chisholm, D.J., Young, J.D., Lazarus, L.: The gastrointestinal stimulus to insulin release. II. A dual action of secretin. *J.Clin.Invest.* 49, 524 (1970)
62. Kuroyanagi, Y., Chiles, T., Necheles, N.: Effect of bile salt on pancreatic secretion of the dog. *Am.J.Physiol.* 203, 241 (1962)
63. Kuznetsova, E.K.: Characteristics of blood supply of the pancreas during different phases of its activity. *Fed.Proc.* 22, 99 (1963)
64. Lagerlöf, H.O., Ek, S.Y., Nyberg, A.: The duodenal secretion in man as a function of secretin dose and secretin inactivation. *Gastroenterology* 43, 174 (1962)
65. Lehnert, P., Stahlheber, H., Forell, M.M., Dost, F.H., Fritz, H., Hutzler, M., Werle, E.: Bestimmung der Halbwertszeit von Secretin. *Klin.Wschr.* 47, 1200 (1969)
66. Lehnert, P., Stahlheber, H., Forell, M.M., Fritz, H., Werle, E.: Kinetics of exocrine pancreatic secretion. *Digestion* 6, 9 (1972)
67. Lehnert, P., Stahlheber, H., Roder, O., Zölch, M., Forell, M.M., Wunsch, E., Jaeger, E., Martens, H.L.: Bestimmung der biologischen Aktivität von synthetischem Secretin. *Klin.Wschr.* 51, 44 (1973)
68. Lehnert, P., Stahlheber, H., Forell, M.M., Füllner, R., Frühauf, St.: Zur Inaktivierung von Secretin und Cholecystokinin durch die Niere. 2. *Gastroent.* 12, 269 (1974)

69. Lerner, R.L., Porte, D.Jr.: Uniphasic insulin response to secretin stimulation in man. *J.Clin.Invest.* 49, 2276 (1970)
70. Love, J.W., Walder, A.I., Bingham, G.: Effect of pure natural and synthetic secretin on Brunner's gland secretion in dog. *Nature* 219, 731 (1968)
71. Love, J.W.: The hormonal control of Brunner's gland secretion and duodenal motility in dog. *J.Sur.Res.* 10, 395 (1970)
72. Magee, D.F., Fragola, L.A., Withe, T.T.: Influence of parasympathetic innervation on the volume of the pancreatic juice. *Ann.Surg.* 161, 15 (1965)
73. Magee, D.F., Withe, T.T.: Influence of vagal stimulation on secretion of pancreatic juice in pigs. *Ann.Surg.* 161, 605 (1965)
74. Messmer, K., Devans, K., Brendel, W., Kraemer, M.: Die Wirkung von Katecholaminen, Hypertensin- und Vaso-pressininjektionen auf die Leberdurchblutung des Hundes. *Z.ges.exp.Med.* 145, 120 (1968)
75. Mutt, V., Jorpes, J.E., Magnusson, S.: Structure of porcine secretin: The amino acid sequence. *Europ.J.Biochem.* 15, 513 (1970)
76. Nassif, A.: Choleresestudien beim Schwein. Dissertation, München 1968
77. Osborne, S.L., Greengard, H.: Effect of body temperature on pancreatic secretion. *Am.J.Physiol.* 133, 404 (1941)
78. Palade, G.E., Siekevitz, P., Caro, L.G.: Structure, chemistry and function of the pancreatic exocrine cell. In: De Reuck A.V.S., Cameron, M.P. (eds): Ciba Foundation Symposium. On the Exocrine Pancreas. Normal and abnormal functions. London, Churchill 1962

79. Peskin, G.W., DaCruz, G.M., Kaplan, E.L.: Hormonal regulation of bile fluid and electrolyte composition. *Surg.Forum* 19, 346 (1968)
80. Preshaw, R.M., Grossman, M.I.: Stimulation of pancreatic secretion by extracts of the pyloric gland area of the stomach. *Gastroenterology* 48, 36 (1965)
81. Preshaw, R.M., Cooke, A.R., Grossman, M.I.: Quantitativ aspects of response of canine pancreas to duodenal acidification. *Am.J.Physiol.* 210, 629 (1966)
82. Ramirez, M., Farrar, J.T.: The effect of secretin and cholecystokinin-pancreozymin on the intraluminal pressure of the jejunum in the unanesthetized dog. *Am.J.Dig.Dis.* 15, 539 (1970)
83. Ribet, A., Fedou, R., Frexinos, J.: Ultrastructure of the canine exocrine pancreas following continous intravenous infusions of secretin and injection of pancreozymin. *Digestion* 2, 145 (1969)
84. Reeder, D.P., Jackson, B.M., Brandt, E.N., Thompson, J.C.: Rate and pattern of disappearance of exogenous gastrin in dog. *Am.J.Physiol.* 222, 1571 (1972)
85. Reiser, M.: Die Wirkung von Secretin, Cholecystokinin und intraduodenal verabreichter Rindergalle auf die Insulinsekretion. Dissertation, München 1974
86. Richterich, R.: Klinische Chemie, Theorie und Praxis. Akad.Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M. (1965)
87. Ridderstap, A.S.: Action of secretin on exocrine pancreatic secretion in vitro. *Pflügers Archiv* 311, 205 (1969)
88. Rodbell, M., Birnbaum, L., Pohl, S.L.: Adenyl cyclase in fat cells. III. Stimulation by secretin and the effect of trypsin on the receptors for lipolytic hormones. *J.Biol.Chem.* 245, 781 (1970)

89. Ross, G.: Cardiovascular actions of glucagon and secretin. *Brit.J.Pharmacol.* 37, 528 (1969)
90. Ross, G.: Cardiovascular effects of secretin. *Am.J.Physiol.* 218, 1166 (1970)
91. Scribner, B.H., Caillonette, J.C.: *J.Amer.Med.Ass.* 155, 644 (1954)
92. Schapiro, H., Woodward, E.R.: Inhibition of the secretin mechanism by local anesthetics. *Ann.Surg.* 31, 139 (1965)
93. Schmid, M.: Leber. In: Siegenthaler, W. (Hsg.): *Klinische Pathophysiologie*. Georg Thieme, Stuttgart, 1970
94. Scholtholt, J., Shiraishi, T.: Die Wirkung von Acetylcholin, Bradykinin und Angiotensin auf die Durchblutung der Leber des narkotisierten Hundes und auf den endständigen Druck im Ductus choledochus. *Pflügers Archiv* 300, 189 (1968)
95. Schulz, I., Weske, M.: Influence of secretin and pancreozymin on electrolyte secretion in acini of rabbit pancreas. *Pflügers Arch.* 307, R 86 (1969)
96. Stahlheber, H., Lehnert, P., Forell, M.M., Botterman, P., Jaeger, E.: Die Wirkung von natürlichem Secretin auf die Insulinsekretion. *Klin.Wschr.* 53, (im Druck)
97. Stening, G.F., Grossman, M.I.: Potentiation of cholecystokinetic action of cholecystokinin (CCK) by secretin. *Clin.Res.* 17, 528 (1969)
98. Stening, G.F., Grossman, M.I.: Hormonal control of Brunner's gland. *Gastroenterology* 56, 1047 (1969)
99. Still, E.U., McBean, J.W., Ries, F.A.: Studies on the physiology of secretin. IV. Effect on the secretion of bile. *Am.J.Physiol.* 99, 94 (1931)

100. Stirnemann, H., Bucher, H., Preisig, R.: Formation of bile in patients with biliar tract obstruction. Effect of secretin mechanism. *Langenbecks Arch.Chir.* 325, 1152 (1969)
101. Sugwara, K., Isaza, J., Curt, J., Woodward, E.R.: Effect of secretin and CCK on gastric motility. *Am.J.Physiol.* 217, 1633 (1969)
102. Taylor, J.H., Code, C.F.: Effect of secretin on small bowel myoelectric activity of conscious dog. *Am.J. Dig.Dis.* 15, 546 (1970)
103. Teufel, H., Hellmann, G., Wismeth, A., Forell, M.M.: The hydrelatic effect of secretin and its inactivation in isolated perfused dog pancreas. In: *Archives Francaises Des Maladies De L'appareil Digestif. 9^e Congrès International De Gastro-Entérologie Paris 1972*
104. Thomas, J.E.: Neural regulation of pancreatic secretion. In: Code, C.F., Heidel, W. (eds): *Handbook of Physiology. Vol. II. Secretion.* Washington D.C. American Physiological Society 1967
105. Tibblin, S., Kock, N.G., Schenk, W.G.Jr.: The mechanism by which the hemodynamics effects of glucagon are evoted. In: *Abstr. 4th World Congress of Gastroenterology.* Hsg. von P. Riis et al. Copenhagen 1970
106. Veghelzi, P.V., Zsinka, A.T., Faur, N., Kemêdy, T.: Pankreassekretion und Hypothermie. *Ges.exp.Med.* 139, 305 (1965)
107. Volborth, G.W.: The presence of secretin in the intestine juice. *Am.J.Physiol.* 72, 331 (1925)
108. Wang, C.C., Grossman, M.I.: Physiological determination of release of secretin and pancreozymin from intestine of dog with transplanted pancreas. *Am.J.Physiol.* 164 527 (1951)

109. Wheeler, H.O., Ramos, O.C.: Determinants of the flow and composite of bile in the unanesthetized dog during constant infusion of sodium taurocholate. *J.Clin.Invest.* 39, 161 (1960)
110. Wheeler, H.O.: Water and electrolytes in bile. In: Code, C.F., Heidel, W. (eds): *Handbook of Physiology. Volume V. Secretion.* Washington D.C., American Physiological Society 1968
111. Wünsch, W., Jaeger, E., Deffner, M., Scharf, R., Lehnert, P.: Zur Synthese des Secretin IV. Reindarstellung des synthetischen Secretin. *Chem.Ber.* 105, 2515 (1972)
112. Zaharko, D.S., Beck, L.V., Blankenbaker, R.: Role of the kidney in the disproval of radioiodinated and nonradioiodinated insulin in dogs. *Diabetes* 15, 680 (1966)

Herrn Prof. Dr. M.M. Forell möchte ich an dieser Stelle meinen Dank für die Überlassung des Themas aussprechen.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. G. Hellmann für die tatkräftige Hilfe bei den Operationen und Versuchen und die vielen Anregungen, die er mir gab.

Weiter gilt mein Dank Herrn Dr. P. Lehnert für die wissenschaftliche Anleitung und die vielen Ratschläge.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. H. Stahlheber, der mir viele Hinweise und Anregungen gegeben hat.

Lebenslauf

Ich, Rudolf, Wilhelm Gumpinger, wurde am 18.1.1945 in Erding als einziger Sohn des Brauers Johann Gumpinger und seiner Ehefrau Agnes Gumpinger, geb. Furtner, geboren.

Nach fünfjährigem Volksschulbesuch ging ich in Freising ins Domgymnasium und legte nach Schulwechsel 1966 am Camerloher-Gymnasium mein Abitur ab. Im Wintersemester 1966/67 begann ich mit dem Medizinstudium in Marburg/Lahn, wechselte im 2. klinischen Semester zur Universität München und beendete mein Studium im Juli 1972 mit dem Staatsexamen.

Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich am Kreiskrankenhaus Grafenau - 8 Monate Chirurgie und 4 Monate Innere Medizin -.

Vom November 1973 bis Februar 1975 leistete ich meine Wehrdienstzeit als Truppenarzt in München ab. Seit Oktober 1973 bin ich verheiratet. Seit 1. Februar 1975 bin ich als Assistent auf der II. Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing tätig.

